

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES  
PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS  
INMUNOSUPRESORES EN EL TRATAMIENTO  
DE LA PSORIASIS COMO MARCADOR DE  
RESPUESTA TERAPÉUTICA Y TOXICIDAD**

---

**TESIS DOCTORAL  
JAVIER PEDRAZ MUÑOZ**

**Agosto, 2009**

**DIRECTOR DE TESIS  
ESTEBAN DAUDÉN TELLO**  
Profesor Asociado de Dermatología.  
Universidad Autónoma de Madrid.

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Esteban Daudén, por su incansable esfuerzo, su gran capacidad investigadora y por su demostrada paciencia, ingredientes sin los cuales no hubiera sido posible esta tesis doctoral.

Al Dr. Amaro García Díez, por su dedicación íntegra a la dermatología y por haberme enseñado el camino del buen dermatólogo.

A los compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, por su enorme apoyo y colaboración en la realización de esta tesis.

A los estadísticos: Francisco Rodríguez Salvanés, Catalina Bonet y Neus Valveny por su inestimable aportación en la realización de los análisis estadísticos.

A mi familia, que con sus esfuerzos y dedicación han permitido que este proyecto finalizara.

A Rosalía, que sin su cariño y apoyo la realización de esta tesis no hubiera sido posible.

A la “Cátedra Universidad Autónoma de Madrid-Wyeth de docencia e investigación en la psoriasis”, ya que ha permitido con su ayuda económica la realización de esta tesis.

A los pacientes que han intervenido en la realización de la tesis, que son el objetivo último de toda investigación.

## **ÍNDICE**

- 1. Justificación**
- 2. Introducción**
- 3. Objetivos generales del estudio**
- 4. Monitorización de los niveles C0 y C2 de ciclosporina en pacientes con psoriasis moderada-grave**  
**Pacientes y método**  
**Resultados**
- 5. Determinación de los niveles plasmáticos basales (C0) de ácido micofenólico en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con mofetil micofenolato**  
**Pacientes y método**  
**Resultados**
- 6. Monitorización terapéutica de los niveles C0 y C1 de ácido micofenólico en la psoriasis tratada con mofetil micofenolato**  
**Pacientes y método**  
**Resultados**
- 7. Efecto del mofetil micofenolato en el perfil fenotípico de las poblaciones de leucocitos en sangre periférica en pacientes con psoriasis**  
**Pacientes y método**  
**Resultados**
- 8. Estudio secuencial en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada-grave con mofetil micofenolato y ciclosporina**  
**Pacientes y método**  
**Resultados**
- 9. Valoración Global**
- 10. Conclusiones**
- 11. Bibliografía**

## 1. JUSTIFICACIÓN

La selección de la tesis doctoral *“Monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores en el tratamiento de la psoriasis como marcador de respuesta terapéutica y toxicidad”* se centra en una línea de investigación que se ha venido desarrollando durante los últimos años y que está orientada a la búsqueda de medidas que nos permitan predecir la respuesta terapéutica y la aparición de efectos adversos a los fármacos sistémicos que empleamos en la psoriasis. El objetivo último es optimizar el manejo terapéutico de estos pacientes a través de una medicina individualizada.

Diferentes partes de este trabajo han sido objeto de abstract o publicadas en revistas internacionales:

- CO AND C2 CYCLOSPORINE MONITORING IN PSORIASIS.  
E Daudén, M Ballester, S Lara, F Rodríguez-Salván, A García-Díez. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (suppl 2): 342.
- PLASMA TROUGH LEVELS OF MYCOPHENOLIC ACID DO NOT CORRELATE WITH EFFICACY AND SAFETY OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN PSORIASIS  
E Daudén, C Sánchez-Peinado, D Ruiz-Genao, M García-F-Villalta, MJ Oñate, A García-Díez. Br J Dermatol 2004;150: 132-5.
- THERAPEUTIC DRUG MONITORING (C0 AND C1) OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN PSORIATIC PATIENTS.

E Daudén, I García-Río, S Álvarez, C Sánchez-Peinado, F Rodríguez-Salvanés, A García-Díez. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (suppl 2): 158.

- PHENOTYPIC PROFILE OF LEUKOCYTE POPULATIONS IN PSORIATIC PATIENTS TREATED WITH MYCOPHENOLATE MOPHETIL.

E Daudén, S Pérez-Gala, C Muñoz, M Vitón, F Rodríguez-Salvanés, A García-Díez. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (suppl 2): 342-343.

- SEQUENTIAL STUDY ON THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL AND CYCLOSPORIN.

J Pedraz, E Daudén, Y Delgado-Jiménez, I García-Río, A García-Díez. JEADV 2006;20:702-6.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **Conceptos generales sobre la psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la piel. Según datos de prevalencia, puede afectar al 0.5-5% de la población general, según los países, sin diferencias en cuanto al sexo, y constituye entre el 6 y el 15% de las consultas al dermatólogo. (1) La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria crónica que suele afectara un 5-7% de los pacientes con psoriasis, aunque este porcentaje suele oscilar entre un 5 y un 30%.

Puede iniciarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senetud. No obstante, el principal pico de aparición tiene lugar en la tercera década de la vida. La psoriasis debuta antes de los 40 años en aproximadamente el 75% de los pacientes. (1)

Su etiología es desconocida, aunque se sabe que el mecanismo patogénico fundamental es la afectación del sistema inmunitario celular (linfocitos T), la hiperproliferación y diferenciación del queratinocito y la angiogénesis. La predisposición genética, probablemente poligénica, se comprueba en el 40% de los pacientes de psoriasis, con familiares de primer grado afectados de psoriasis o artritis psoriásica, llegando este porcentaje incluso al 90% si hablamos de familiares de segundo grado.

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis son muy variadas. La forma más frecuente es la psoriasis en placas pero también existen otras formas clínicas como son la psoriasis en gotas, psoriasis eritrodérmica o psoriasis pustulosa.

El impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida es elevado, dada su cronicidad y prevalencia. Hasta un 25% de pacientes afectados de psoriasis presenta ansiedad y / o depresión. Además del efecto emocional y personal, la psoriasis tiene

repercusión sobre las actividades diarias. El paciente siente estigmatización social, humillación y vergüenza por su enfermedad. La psoriasis afecta a su autoestima por observar limitadas sus oportunidades sociales y afectivas. Por la sensación de desesperanza respecto a la curación y por la falta de efectividad de los tratamientos en conseguir un buen control de la enfermedad a largo plazo, estos pacientes se sienten frustrados. (2-8) En muchas ocasiones, evitar el impacto que tiene la psoriasis es el objetivo último de los tratamientos.

En la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la psoriasis, que incluyen (9-11):

- Agentes tópicos (corticoides, análogos de la vitamina D, retinoides, antralina, alquitranes, inmunomoduladores no esteroideos).
- Medidas físicas (fototerapia con PUVA y UVB, láser y terapia fotodinámica).
- Agentes sistémicos tradicionales (acitretino, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetilo, tacrolimus, hidroxiurea, fumaratos).
- Agentes sistémicos biológicos (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab).

Como enfermedad crónica, el manejo de la psoriasis exige un tratamiento individualizado teniendo en cuenta la extensión e intensidad de la enfermedad, las enfermedades concomitantes y la valoración subjetiva que el paciente hace de su propia situación.

Según las directrices de la “British Association of Dermatologist” publicadas en 2005 se considera una psoriasis grave aquella con un PASI (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis) mayor o igual a 10, BSA (Superficie corporal afectada) mayor o igual a 10 o una puntuación en el DLQI (Índice de Calidad de Vida

Dermatológico) superior a 10. (12) Aproximadamente un 25% de los pacientes psoriásicos presenta una psoriasis moderada o grave y requieren tratamiento sistémico y / o fototerapia. Dentro de las diferentes opciones ocupan un lugar destacado los fármacos sistémicos clásicos inmunosupresores. La utilidad de la ciclosporina (CyA) y más recientemente del mofetil micofenolato (MMF) en el tratamiento de la psoriasis moderada severa se encuentra fuera de toda duda. Sin embargo, sus efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad en el caso de la CyA (13) y la intolerancia gástrica y toxicidad hematológica en el caso del MMF, pueden limitar su uso. Ante esta situación, es evidente la necesidad de una mejora de las terapias convencionales (excipientes, pautas de tratamiento – rotatoria, secuencial,...) (14) o de la monitorización de las mismas.

La monitorización farmacológica terapéutica (*therapeutic drug monitoring*) se ha convertido en los últimos años en una herramienta muy útil para optimizar el manejo de los fármacos inmunosupresores, maximizando su eficacia a la vez que minimizando la toxicidad.

## **Ciclosporina**

La CyA es un profármaco que se activa después de formar complejos con proteínas intracitoplasmáticas denominadas ciclofilinas. Éste es el modo por el que ejerce su función, que parece derivarse de la inhibición de la función de los linfocitos T, mediante la supresión de la producción y expresión de IL-2. Debido a que es un fármaco muy lipofílico, la formulación sistémica de CyA tiene un gran volumen de distribución. La CyA es metabolizada mediante el sistema del citocromo p450 III A. Es un polipéptido cíclico lipofílico con propiedades inmunosupresoras y que se incluye dentro de los inhibidores de la calcineurina.



La CyA es un fármaco muy importante en el moderno arsenal terapéutico para la psoriasis y ha sido utilizada con éxito para tratar la psoriasis moderada-grave desde 1978 gracias al trabajo de Mueller y Herrmann. (15) La psoriasis es la única indicación dermatológica aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA). También existen datos disponibles y experiencia clínica que demuestran la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la dermatitis atópica, (16) pioderma gangrenoso, (17) pustulosis palmo-plantar, (18) enfermedad de Behçet, (19) liquen plano, (20, 21) enfermedades ampollosas autoinmunes (en combinación con corticosteroides), (22-24) urticaria crónica idiopática recalcitrante (25, 26) y eccema crónico de manos y pies. Diversos estudios abiertos, no comparativos, de búsqueda de dosis controlados por placebo han demostrado que la CyA es un fármaco altamente efectivo en la psoriasis. (27-32) De forma habitual más del 80% de los pacientes obtiene una mejoría significativa. La CyA es efectiva tanto para las manifestaciones en piel como para las manifestaciones articulares. Se recomienda el uso de CyA a una dosis inicial de 2.5 mg / kg / día; (33) sin embargo, una dosis de inducción de 3-4 mg / kg / día se puede requerir en caso de psoriasis particularmente activas. (34) Se pueden valorar dosis de hasta 5 mg / kg / día después de 6-8 semanas de tratamiento. Después de que se haya producido una mejoría suficiente y si el tratamiento se ha efectuado durante más de 3 meses, la dosis de CyA se puede reducir gradualmente 0.5-1 mg / kg hasta llegar a la dosis efectiva de mantenimiento más baja posible. (34)

En psoriasis, el tratamiento con CyA puede ser usado de forma intermitente en periodos cortos, de forma continua a largo plazo, en el momento del brote o combinando terapia secuencial y rotacional. Los tratamientos durante periodos cortos y de forma intermitente con CyA (menos de 12-16 semanas) son efectivos

para mantener un óptimo control de la enfermedad en múltiples pacientes con psoriasis grave, mientras que se minimizan los efectos secundarios al reducir la dosis total y la exposición al fármaco. (30, 31) El tratamiento continuo a largo plazo con CyA se puede requerir para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en un pequeño número de pacientes con enfermedad recalcitrante, ofreciendo una rápida y notable remisión de la enfermedad. (35, 36)

Los efectos secundarios más destacables de la CyA son la nefrotoxicidad, relacionada con la dosis y con la duración del tratamiento, y la hipertensión arterial. Otros posibles efectos secundarios de la CyA son la hipertriosis, hiperplasia gingival y parestesias. Efectos secundarios menos frecuentes son síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas), síntomas músculo-esqueléticos (artralgias, calambres en piernas), síntomas del sistema nervioso central / periférico (parestesias, cefalea), fatiga y alteraciones metabólicas (hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia o hiperlipidemia). Las dosis utilizadas habitualmente en la práctica dermatológica (< 5 mg / kg / día) son habitualmente bien toleradas y el riesgo de efectos secundarios significativos es bajo. Estos efectos secundarios habitualmente son predecibles y se pueden llegar a minimizar con una buena monitorización del fármaco. Otros efectos secundarios raros pero importantes incluirían linfomas, neoplasias internas, cáncer de piel e infecciones graves. (37)

La toxicidad renal asociada a CyA es dosis dependiente y ocurre casi exclusivamente durante tratamientos prolongados con CyA a dosis > 5 mg / kg / día. La CyA puede causar toxicidad renal tanto aguda como crónica. (38-40) Durante el tratamiento de forma continua con CyA, la proporción de pacientes que experimentan una elevación en la creatinina sérica respecto a la basal aumenta

con el tiempo. Así, sólo una pequeña parte de los pacientes puede mantener de forma continua el tratamiento con CyA durante 5 años o más sin experimentar cambios en la función renal. (41, 42) Las actuales guías de tratamiento estipulan la reducción de la dosis de CyA si la creatinina en suero aumenta un 30% sobre los valores basales (incluso si este aumento se encuentra dentro del rango normal del laboratorio). Sin embargo, cualquier cambio en la función renal es habitualmente funcional y rápidamente reversible al suspender el tratamiento con CyA, si es necesario. (43, 44) La nefropatía por CyA normalmente responde rápidamente (< 4 semanas) a una reducción en la dosis o a una suspensión del fármaco.

El tratamiento a largo plazo con CyA se ha asociado con hipertensión arterial en algunos pacientes. La incidencia de hipertensión moderada varía desde un 7.8% hasta un 57%. (44-47) Normalmente, una reducción en la dosis de CyA o la adicción de un fármaco antihipertensivo suele ser suficiente para controlar la hipertensión arterial. (48)

Hasta el momento actual, los estudios de monitorización de niveles plasmáticos de CyA en la psoriasis tan solo se han realizado con muestras a nivel basal (C0, *trough levels*) habiendo demostrado una utilidad muy limitada. (49) Por tanto, serían necesarias nuevas medidas que indicaran de forma óptima los niveles plasmáticos de CyA. Sin embargo, en el terreno del trasplante, la determinación de niveles sanguíneos de CyA a las dos horas de su administración (C2) ha demostrado de forma consistente ser un marcador sensible del Área bajo la Curva (AUC<sub>0-12</sub>, *Area under the time concentration Curve*) habiéndose propuesto como una estrategia de monitorización más efectiva que la C0 convencional. (50-55)

Revisando la literatura no hemos encontrado estudios que hayan determinado los niveles de C2 en pacientes con psoriasis tratados con CyA.

### **Mofetil micofenolato**

El fármaco mofetil micofenolato (MMF) es un inmunosupresor que se comenzó a utilizar de forma habitual en la prevención del rechazo tras el trasplante renal y cardiaco. Este fármaco ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de determinadas enfermedades cutáneas autoinmunes (pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide ampolloso, enfermedad de Crohn cutánea) (56-69), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, dermatomiositis) (70-82), enfermedad injerto contra huesped (83-91) y enfermedades inflamatorias (eccema atópico, vasculitis, pioderma gangrenoso, eccema dishidrótico), (92-105) incluida la psoriasis desde los años 70. (61, 106-113) Desde entonces numerosos casos de psoriasis han ilustrado la utilidad del MMF en el tratamiento de la psoriasis bien en monoterapia o como terapia adyuvante con resultados prometedores. (110, 111, 114-115) En algunas ocasiones, MMF ha servido como una importante alteranativa terapéutica para pacientes que habían experimentado nefrotoxicidad inducida por CyA.

El MMF es el profármaco semisintético morfolinoetil ester del ácido micofenólico (MPA), el compuesto farmacológicamente activo. (116) MPA fue aislado como un producto de fermentación de cultivos de *Penicillium stoloniferum* por Gosio en 1896. (117) El MMF surgió por la necesidad de mejorar la biodisponibilidad, mejorar la capacidad inmunosupresora y reducir los efectos secundarios (gastrointestinales) del MPA. En adultos sanos, la biodisponibilidad oral del fármaco activo, MPA, es de un 94% cuando se compara con la infusión

intravenosa. (116) MPA es principalmente metabolizado por la enzima glucuronil transferasa en el hígado para formar el glucurónido fenólico de MPA (MPAG). MPAG es un metabolito inactivo que se une a la albúmina en sangre y este metabolito circulante puede ser convertido a MPA activo mediante recirculación enterohepática. (118)

MPA provoca inmunosupresión mediante la inhibición selectiva, no competitiva y reversible de la enzima inosina monofosfato dehidrogenasa II, (119) lo que provoca un bloqueo de la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina (purinas) necesarios para la división linfocitaria. El resultado es una inhibición específica de la activación y la proliferación de los linfocitos T y B. Otros mecanismos que podrían contribuir a su eficacia inmunosupresora incluirían la inducción de apoptosis de linfocitos T activados y la inhibición del reclutamiento de linfocitos y monocitos en áreas de inflamación, al disminuir la adhesión de estas células a las células endoteliales. (120-122) MMF realiza esta acción bloqueando la glicosilación de glicoproteínas de los linfocitos y monocitos requeridas para la adhesión a células endoteliales. (123) La adicción de guanosina o deoxiguanosina se ha visto que revierte los efectos citostáticos que MMF produce en los linfocitos al proporcionar los productos de la vía inhibida. (123) Debido a sus efectos citostáticos en los linfocitos, MMF también suprime la formación de anticuerpos.

En principio el MMF presenta un perfil de efectos secundarios mejor que otros inmunosupresores ya que es menos nefrotóxico, hepatotóxico y neurotóxico. Su tolerabilidad está limitada por las potenciales alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, molestias anales, deposiciones blandas, deposiciones frecuentes, estreñimiento y calambres) que ocurren en hasta un 20% de los pacientes que están en tratamiento con dosis de 2 g / día.

Estos efectos secundarios son habitualmente bien tolerados y no precisan la suspensión del tratamiento. (61, 71, 124) Otros efectos secundarios serían hematológicos, que ocurren en menos del 5% de los pacientes. Estos efectos son habitualmente anemia, leucopenia, y trombocitopenia y son normalmente moderados, dependiente de dosis y reversibles con la suspensión del tratamiento o reducción de dosis. (71, 103) Además, alteraciones en el aparato genitourinario pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes en tratamiento con MMF durante el primer año de tratamiento, e incluyen disuria, incontinencia, poliuria, sensación de quemazón al orinar e infecciones del tracto urinario. Otros efectos adversos observados en más del 20% de pacientes tratados con más de 2-3 g de MMF al día para prevención del rechazo son: fiebre, dolor precordial, dolor espalda, temblores, mareo, acné, exantema, dispepsia, edemas periféricos, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiperglucemia, disnea, tos, faringitis, bronquitis, neumonía y alteraciones en la función renal. (125)

Otros efectos secundarios mucho menos frecuentes serían úlceras orales, hemorragias gastrointestinales, esofagitis, gastritis, duodenitis, atrofia de vellosidades y colitis isquémica. (126-129) Los efectos secundarios cutáneos son infrecuentes e incluirían urticaria generalizada, eccema dishidrótico, dermatitis ampollosa de las manos y onicolisis. (99, 130, 131) También hay casos publicados de elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, (132, 133), aplasia eritrocítica, linfopenia, fallo respiratorio, fibrosis pulmonar, síndrome de inflamación aguda y mialgias. (134-139)

Sin embargo, aunque MMF es habitualmente bien tolerado en el tratamiento de las enfermedades de piel, todavía habría que investigar un posible ligero aumento en el riesgo de infección y un potencial carcinogénico debido a su potencial inmunosupresor. (140, 141) Se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas y virales en pacientes transplantados cuando la dosis de MMF supera los 2 g / día. (140) En pacientes sometidos a trasplante renal, se ha sugerido que MMF podría aumentar la severidad pero no la incidencia de infección por CMV. (142, 143) También se ha descrito la aparición de infecciones en pacientes no sometidos a trasplante. En pacientes con dermatitis atópica en tratamiento con MMF, se ha observado un aumento de infecciones como son herpes zoster, retinitis herpética e incluso un caso de sepsis por *staphylococcus* con posterior endocarditis. (95, 144, 145) Existen varios casos publicados en la literatura de leucoencefalopatía multifocal progresiva, provocada por la reactivación del poliomavirus latente de John Cunningham en pacientes en tratamiento con MMF. Por todo ello, el laboratorio que comercializa el producto, *Roche Pharmaceuticals* emitió un comunicado en Junio de 2008, alertando de la posibilidad de aparición de este efecto secundario. (142)

El aumento de riesgo de cáncer en pacientes en tratamiento con MMF se ha observado cuando se combina con otros inmunosupresores. (140, 146-149) La mayor parte de los estudios acerca del potencial carcinogénico del MMF han sido realizados en pacientes transplantados. Se ha descrito la aparición de síndromes linfoproliferativos, linfomas, cáncer de mama, carcinoma recurrente de cuero cabelludo y carcinoma epidermoide de epiglotis. (118, 150, 151) Con tratamientos prolongados a altas dosis, el riesgo de cáncer de piel no melanoma y de neoplasias internas está aumentado. Sin embargo, este efecto parece más

relacionado con un efecto inmunosupresor acumulado más que con un efecto propio y característico del fármaco. Debido a una mayor inmunosupresión existente en los pacientes transplantados, la mayor parte de las neoplasias asociadas con el tratamiento con MMF se han descrito en este tipo de pacientes. Pocos han sido los casos descritos de aparición de tumores en pacientes no transplantados, como es el caso de un paciente de 88 años tratado durante 37 meses por una miastenia gravis que desarrolló un linfoma primario de células B de sistema nervioso central. (152) La monitorización inmunológica de leucocitos periféricos, particularmente de algunos subgrupos de células T, podrían indirectamente medir el efecto supresor de MMF y ser una guía preventiva en los pacientes psoriáticos tratados con MMF, y así reducir las situaciones de riesgo y prediciendo efectos secundarios antes de su presentación clínica. También podría ser útil para individualizar la dosis diaria de MMF. De hecho, durante un tratamiento con un anticuerpo antilinfocítico, la monitorización de determinados subgrupos de linfocitos ayudaron a reducir la incidencia de infecciones y rechazo agudo en los receptores de transplantes. (153)

Por otra parte, parece que el MMF presenta un mayor riesgo durante el embarazo (categoría C para ambos fármacos) y un mayor riesgo de herpes simple y herpes zoster que la CyA. (154)

Las dosis recomendada en transplante renal, cardíaco y hepático con MMF, que son sus indicaciones aprobadas, son de 1-1.5 g, dos veces al día dependiendo del órgano transplantado. Para las enfermedades dermatológicas no existen dosis publicadas ya que habitualmente se utiliza fuera de indicación.

La monitorización del AUC del MPA podría ser interesante para limitar los efectos secundarios y proporcionar una mejor eficacia clínica del MMF en los pacientes



con psoriasis. En la actualidad no se han llevado a cabo estudios de monitorización de MPA en pacientes con psoriasis tratados con MMF, lo que contribuye a la falta de conocimiento existente en cuanto a las características farmacocinéticas del MPA en los pacientes con psoriasis. La relación entre el AUC del MPA y la supresión del rechazo en trasplantes ha sido evaluada previamente, (155-157) lo que nos lleva a pensar si la monitorización de muestras reducidas de AUC del MPA podría ser útil en los pacientes con psoriasis. La monitorización de niveles de MPA puede contribuir a la optimización de dosis y al establecimiento de unos niveles terapéuticos en plasma adecuados.

La monitorización de los niveles de CyA y MPA podría ser útil para mejorar el manejo terapéutico y evitar la toxicidad de los pacientes con psoriasis tratados con estos fármacos.

Por último, cabría decir que existen numerosos estudios que evalúan de forma separada la eficacia / efectividad y toxicidad de los diferentes fármacos utilizados en la psoriasis. Por el contrario, es habitualmente difícil encontrar estudios con comparen unos con otros.

### 3. OBJETIVOS GENERALES DEL ESTUDIO

#### Objetivos Principales

1. Determinar el perfil farmacocinético de CyA y el MPA en pacientes con psoriasis tratados con CyA y MMF respectivamente empleando una estrategia de muestreo reducido (*limited sampling strategy*).
2. Correlacionar los niveles sanguíneos de CyA y MPA con la efectividad y toxicidad de la CyA y el MMF en el tratamiento de la psoriasis

#### Objetivos Secundarios

3. Determinar la efectividad y toxicidad de la CyA y del MMF en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave
4. Estudiar el efecto del MMF sobre el perfil fenotípico de las poblaciones de leucocitos en sangre periférica de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave
5. Comparar la efectividad y toxicidad de la CyA y del MMF en un mismo grupo de pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave a través de un estudio prospectivo abierto, no randomizado, cruzado, secuencial en dos fases.

Para llevar a cabo estos objetivos, el estudio consta de 5 partes relacionadas entre ellas.

## **4. MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES C0 Y C2 DE CICLOSPORINA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE**

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil fármaco-cinético de la CyA en pacientes con psoriasis tratados con este fármaco utilizando una estrategia de muestreo reducido que incluye niveles sanguíneos C0 (basales) y C2 (2 horas desde su administración), y evaluar su correlación con la eficacia y toxicidad.

### **Pacientes y Método**

Se trata de un estudio abierto, prospectivo, que incluye 45 pacientes (20 mujeres y 25 hombres, edad media 41.6 años, rango 15-73) con psoriasis moderada-grave. Seis pacientes más fueron excluidos debido a la falta de algunos datos importantes o seguimiento incorrecto. Este estudio fue llevado a cabo desde Octubre de 2001 hasta Enero 2004 en el Hospital Universitario de la Princesa en Madrid, España. Del total de pacientes, 40 presentaban la forma crónica en placas y 5 psoriasis gutata. La duración media de la enfermedad fue de 21.4 años (rango 0.2-64 años). Siete pacientes presentaban artritis psoriásica (15.6%). La mayor parte de los pacientes (n=35) habían sido tratados previamente con agentes sistémicos o fototerapia incluyendo combinaciones de PUVA (18 pacientes), UVB (9 pacientes), etretinato (14), acitretino (13), CyA (31), metotrexate (11) y MMF (8). La monitorización basal incluyó evaluación clínica general y de la psoriasis, registro de la medicación no antipsoriática concomitante, determinación del PASI (Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis) (medio basal 31.2, rango 11.9-57.3), determinación de la presión sanguínea, y análisis clínicos

que incluían sistemático de sangre, bioquímica (con concentración de creatinina en sangre) y análisis de orina. Se realiza tratamiento con ciclosporina oral en microemulsión (Neoral®) a la dosis de 4 mg/kg/día (rango 200-500 mg) en dos dosis divididas durante 16 semanas después de un periodo de lavado de al menos 4 semanas. Los pacientes podían continuar con su tratamiento tópico habitual pero no con otra medicación sistémica para la psoriasis de forma concomitante, incluyendo radiación ultravioleta. El nivel de dosis de ciclosporina fue mantenido a lo largo de las 16 semanas independientemente del grado de respuesta. Se realiza una revisión a las 3, 8 y 16 semanas, determinando el PASI, tolerancia, efectos adversos relacionados con la CyA, presión sanguínea, niveles de CyA, tanto C0 (basal, pretratamiento, 12 horas tras la administración por la noche del fármaco) y C2 (dos horas tras la administración de la CyA por la mañana) en sangre completa, y pruebas de laboratorio rutinarias (hemograma, bioquímica sanguínea incluyendo creatinina y orina). Los pacientes debían anotar el momento exacto de la extracción de sangre para confirmar que las muestras habían sido obtenidas dentro de los límites adecuados (10 minutos). Los niveles sanguíneos de CyA se determinaron mediante el *TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood assay* (Abbott Laboratoires, Illinois, USA). Es un sistema que utiliza reactivos *in vitro* y tecnología de inmunoensayo con fluorescencia polarizada, capaz de detectar concentraciones con un 95% de confianza para muestras que contengan  $\geq 25.00$  ng / mL de CyA. Con este sistema se puede cuantificar la CyA y también algunos metabolitos (AM1, AM1c, AM4N, AM9 and AM19). Un consentimiento informado fue obtenido de todos los pacientes.

El análisis estadístico incluyó la estimación de la media, desviación estándar y rango de todas las variables cuantitativas. El estudio de las diferentes variables a

lo largo de las visitas de seguimiento fue realizado mediante ANOVA, y los p-valores presentados corresponden a aquellos del test de tendencia lineal. Las comparaciones *a posteriori* entre estos valores fueron realizadas mediante la corrección de Bonferroni. Test de Wilcoxon y Test de Mann-Whitney (tests no paramétricos). Test de Kruskal-Wallis (relación C0 y C2 con efectividad y seguridad)

El análisis de la relación entre las variables cuantitativas fue calculado mediante el coeficiente de correlación de Pearson y su test de hipótesis. La T-Student fue utilizada para comparar los índices PASI y la tasa de mejoría del PASI a las 8 semanas con los niveles sanguíneos C2 (con la diferencia de medias como una medida de efecto), y los niveles medios C0/C2 y la dosis de CyA con los niveles plasmáticos de creatinina. Análisis de curva ROC (*Receiver-operating characteristic*) (valores predictivos de efectividad y seguridad)

$P < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS v 8.01 perteneciente al Departamento de Epidemiología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, España.

## **Resultados**

Los datos del PASI medio en las diferentes visitas de los pacientes con psoriasis en tratamiento con CyA están recogidos en la Figura 1.

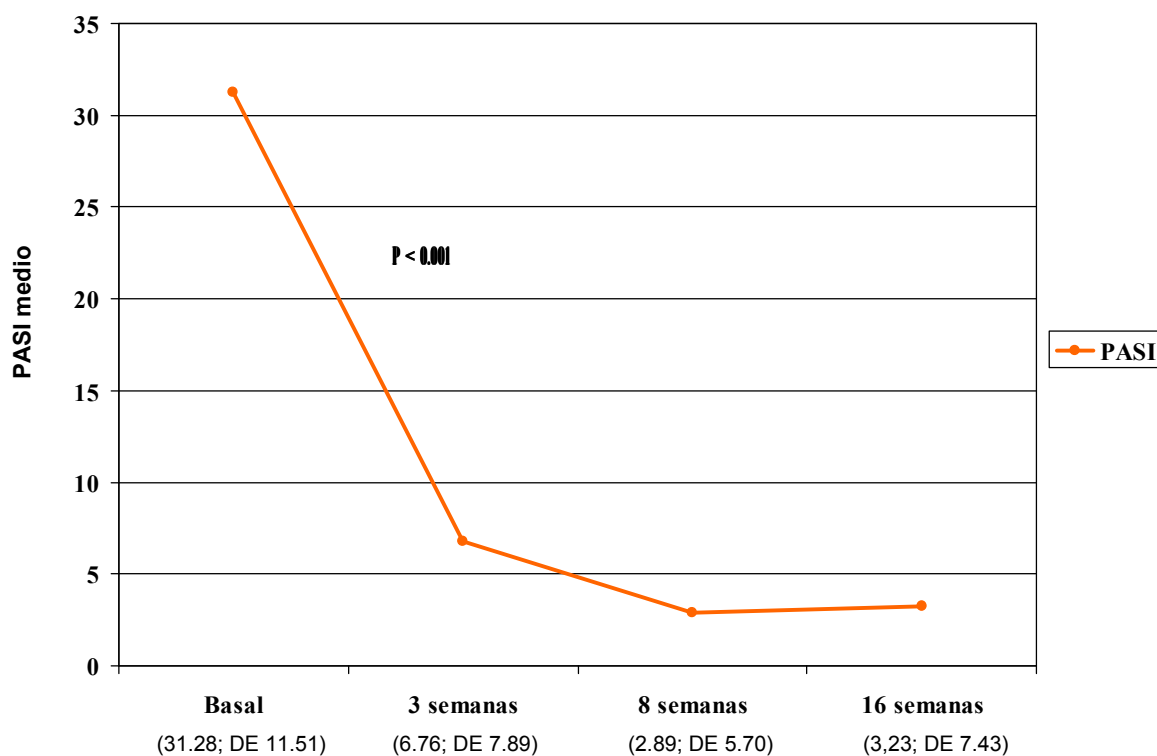


Figura 1

Todos los pacientes consiguieron una reducción significativa del PASI ya desde la primera visita a las 3 semanas ( $p < 0.001$  con respecto a la disminución de las medias). El PASI más bajo se obtuvo a las 8 semanas, permaneciendo estable posteriormente. La media de porcentaje de mejoría del PASI (DE) respecto al basal fue del 79.4% (19.2), 91.7% (13.6) y 90.9% (17.9) a las 3, 8 y 16 semanas respectivamente. Estas diferencias fueron también estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

La ciclosporina fue, en general, bien tolerada. Entre los efectos adversos posiblemente relacionados con el fármaco cabe citar: hirsutismo/hipertrichosis (16 pacientes, 13 mujeres y 3 hombres), parestesias en manos (10), astenia (4), epigastralgiyas (4), hipertrofia gingival (3), temblores (2), vértigos (1), náuseas (1),

cefaleas (1) y artromialgias (1). Todos ellos fueron leves o moderados y no precisaron la reducción de dosis o suspensión del tratamiento. La presión sanguínea se elevó levemente en dos pacientes. Ocho pacientes tuvieron una elevación de la creatinina, siempre discreta, por encima de los límites normales en algún momento del seguimiento. Estos 8 pacientes presentaban niveles basales de creatinina normales y sólo 4 presentaron una elevación en al menos 2 determinaciones. Únicamente un paciente tuvo que suspender la medicación a las 8 semanas por esta razón. También se observaron las siguientes alteraciones analíticas: colesterol total (6), glucosa (5), ácido úrico (4), triglicéridos (3), GOT / GPT (2), potasio (2) y bilirrubina total (2).

Los datos de los niveles sanguíneos medios de CyA en pacientes con psoriasis en tratamiento con CyA en C0 (basal) y C2 (2 horas tras la dosis de fármaco) se muestran en la Figura 2.

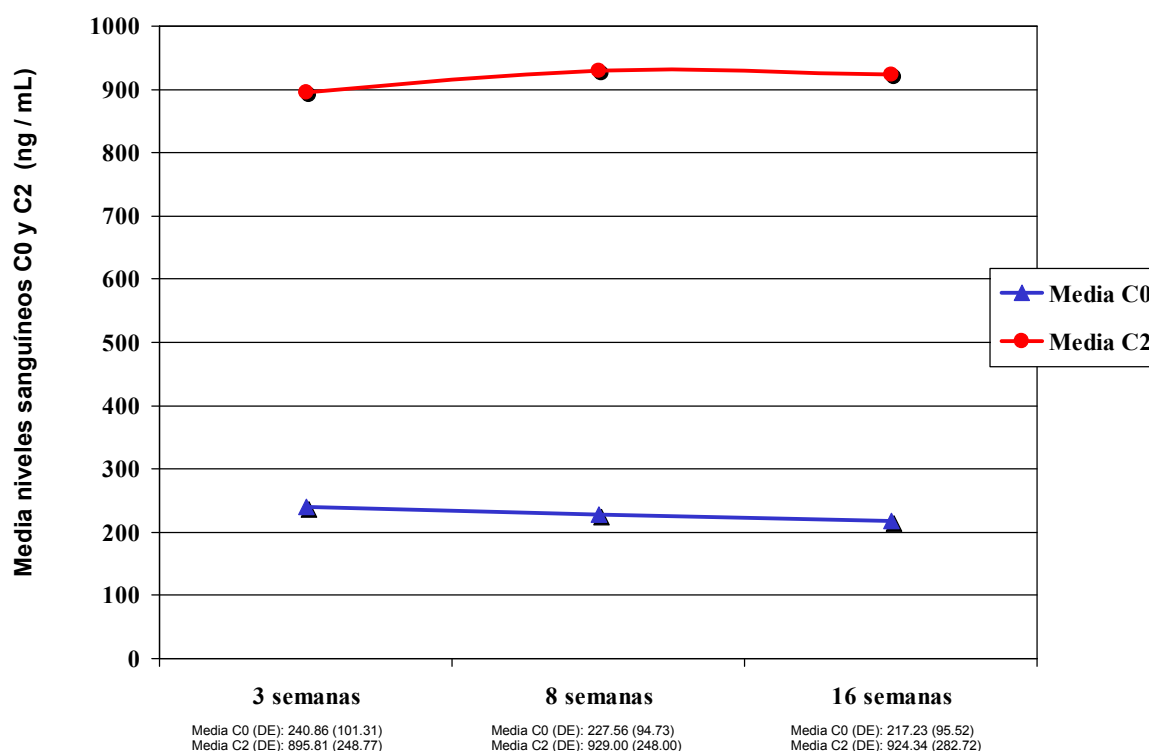


Figura 2

Los rangos de los niveles de ciclosporina C0 y C2 fueron los siguientes: 89.24-512.85, 80.36-451.28 y 92.8-389.71 para C0, y 361.21-1430.6, 438.49-1404.2 y 238.55-1482.8 para C2 a las 3, 8 y 16 semanas respectivamente. A pesar de mantener una dosis estable de CyA, los niveles de C0 disminuyeron desde la semana 3 hasta la 16 con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.04$ ). La variación del coeficiente C0 a las 3, 8 y 16 semanas fue de 42.06%, 41.62% y 43.97% respectivamente, demostrando una cierta variabilidad individual en los resultados en todas las visitas de seguimiento. Los niveles sanguíneos de C2 presentaron sólo un ligero aumento con el tiempo (diferencias no estadísticamente significativas) y los coeficientes de variación (27.77%, 26.69% y 30.58% a las semanas 3, 8 y 16 respectivamente) mostraron una notable variabilidad interindividual menor que para C0. La variabilidad intraindividual se evaluó mediante el estudio de los coeficientes de variación de la media para los niveles C0 y C2 (18.94% y 13.25% respectivamente), y dando como resultado pequeños cambios en ambos parámetros, aunque, sin embargo la variabilidad para C0 fue mayor que para C2 ( $p = 0.013$ ).

Los datos de la correlación,  $r$  ( $p$  valor) entre los niveles sanguíneos de C0 y C2 y el peso del paciente, dosis total de CyA, índice PASI y el porcentaje de mejoría del PASI respecto al basal en las semanas 3, 8 y 16 se muestran en la Tabla 1.



	<b>Peso</b>	<b>Dosis Total</b>	<b>PASI</b>	<b>% mejoría PASI respecto basal</b>
<b>C0 3 semanas</b>	0.521 ( <b>&lt;0.001</b> )	- 0.503 ( <b>&lt;0.001</b> )	0.115 (0.45)	- 0.154 (0.31)
<b>C2 3 semanas</b>	0.228 (0.13)	0.281 (0.06)	- 0.121 (0.43)	- 0.154 (0.49)
<b>C0 8 semanas</b>	0.336 ( <b>0.01</b> )	0.372 ( <b>0.01</b> )	- 0.101 (0.50)	0.093 (0.54)
<b>C2 8 semanas</b>	- 0.205 (0.17)	0.253 (0.09)	- 0.238 (0.11)	0.247 (0.10)
<b>C0 16 semanas</b>	0.469 ( <b>0.002</b> )	0.466 ( <b>0.002</b> )	- 0.138 (0.37)	0.149 (0.33)
<b>C2 16 semanas</b>	0.271 (0.07)	0.365 ( <b>0.01</b> )	- 0.336 ( <b>0.01</b> )	0.355 ( <b>0.02</b> )

PASI: Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis; r = coeficiente de correlación de Pearson

Tabla 1

Existe una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de C2 y tanto la disminución del PASI como el porcentaje de mejoría respecto al basal en la semana 16 (p 0.01 y 0.02 respectivamente), hallazgos que no se demostraron con los niveles de C0. Cuando correlacionamos los niveles sanguíneos C2 superiores o inferiores a 1000 ng / mL con la efectividad de la CyA a las 8 semanas (Tabla 2), encontramos diferencias estadísticamente significativas (elegimos un valor de C2 tres veces superior de 1000 ng / mL como

un ejemplo de valores elevados, y 8 semanas fue el periodo de máxima mejoría de las lesiones de psoriasis) revelando que los pacientes con concentraciones de C2 superiores a 1000 ng / mL se correlacionaban con un mejor porcentaje de mejoría del PASI respecto a basal y un descenso en el PASI.

	<b>Número pacientes (n = 45)</b>	<b>Porcentaje medio mejoría PASI (%)</b>	<b>PASI medio</b>
<b>Pacientes con C2 &gt; 1000 ng / mL</b>	18	98.18	0.47
<b>Pacientes con C2 &lt; 1000 ng / mL</b>	27	87.85	4.33
<b>p</b>		<b>0.003</b>	<b>0.007</b>
<b>Diferencia de medias</b>		10.33	3.859

Tabla 2

De los 18 pacientes que presentaban niveles  $> 1000$  ng / mL, 16 alcanzaron un PASI 90 (todos excepto uno alcanzaron un 100% de mejoría) y todos superaron el PASI 75. Correlacionando los niveles de C2 por encima de 1000 ng / mL a las 3 semanas con la efectividad de la CyA a las 8 semanas e intentando determinar si la medida de C2 a las 3 semanas podía predecir la efectividad de la CyA a las 8 semanas, encontramos diferencias que sugerían una tendencia, sin embargo no fueron estadísticamente significativas (mejoría media 95.3% y 90.6%, PASI medio 1.23 y 3.42,  $p$  0.17 y 0.09 para pacientes con concentraciones en sangre de C2 por encima o debajo de 1000 ng / mL respectivamente). De forma similar, la correlación entre niveles de C2 a las 3 semanas y la efectividad a las 16 semanas también reflejó una tendencia (mejoría media 95.8% y 88.76%, PASI medio 1.12 y 4.15,  $p$  0.11 y 0.08 para pacientes con concentraciones en sangre de C2 por encima o debajo de 1000 ng / mL respectivamente). Por el contrario, la correlación entre PASI 75 y PASI 90 a las 8 semanas comparado con la media de niveles de C2 a las 3 semanas mostró una diferencia de medias de 82.86 ng / mL y 67.07 ng / mL respectivamente lo que también sugiere una tendencia de correlación entre la monitorización de C2 y la efectividad de la CyA, ya que parece claro que esos pacientes que alcanzaron un PASI 75 o PASI 90 tenían unos niveles de C2 notablemente superiores a aquellos que no lo alcanzaron. Por el contrario, la diferencia entre medias de niveles de C0 en pacientes con PASI 75 y PASI 90 fue muy pequeña (15.12 ng / mL y 12.19 ng / mL respectivamente). No se encontraron diferencias entre los diferentes subtipos de psoriasis (crónica en placas o gutata) ni en los niveles de C0 o C2 ni en su correlación con la efectividad.

Los datos de correlación entre las concentraciones de C0 y C2 y el peso de los pacientes o la dosis total de CyA administrada se encuentran en la Tabla 1. Mientras que las determinaciones de C0 se correlacionaron significativamente con ambos parámetros a las 3, 8 o 16 semanas, la monitorización de C2 mostró una tendencia de correlación sólo estadísticamente significativa con la dosis total a las 16 semanas. Por lo tanto, los datos revelaron que los pacientes que recibieron dosis mayores de CyA tuvieron niveles más altos de C0 a pesar de que la dosis administrada dependía del peso del paciente.

Los niveles de C0 y C2 también fueron correlacionados con la toxicidad. No encontramos ninguna asociación entre los niveles de CyA (C0 o C2) y la presencia o ausencia de efectos adversos clínicos y/o de laboratorio relacionados con CyA y considerados en conjunto. Por el contrario, cuando correlacionamos los niveles de CyA en sangre con la determinación de creatinina en sangre, encontramos una correlación estadísticamente significativa con C0 en todas las visitas de seguimiento, revelando que pacientes con un aumento de creatinina en sangre, tenían un niveles mayores de C0 que aquellos en los que la creatinina permaneció entre los límites normales (Tabla 3). Esto no fue confirmado mediante la monitorización de C2, que tuvo resultados continuos sólo a las 16 semanas. De forma similar, los niveles de creatinina en sangre por encima del rango normal se correlacionaron significativamente con mayores dosis de CyA a pesar de que la dosis del fármaco fue administrada en miligramos por kilogramo de peso (Tabla 3).

	Niveles medios C0 (ng / mL)			Niveles medios C2 (ng / mL)			Dosis media CyA (ng / mL)		
	3 semanas	8 semanas	16 semanas	3 semanas	8 semanas	16 semanas	3 semanas	8 semanas	16 semanas
<b>Creatinina aumentada en suero</b>	383.21	352.05	314.82	831.72	858.10	1120.74	362.50	362.50	341.67
<b>Creatinina suero en límites normales</b>	225.69	217.54	201.40	886.58	921.26	892.49	289.02	289.02	288.46
<b>p</b>	<b>0.002</b>	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>	0.68	0.63	0.06	<b>0.007</b>	<b>0.007</b>	<b>0.021</b>

TABLA 3

El modelo de regresión logística demostró que C2 pudiera ser un predictor significativo del PASI 75 (odds ratio=1.002,  $p<0.0001$ ) y de la elevación de la creatinina sérica (odds ratio=1.004,  $p=0.0497$ ). El análisis de la curva ROC indicó que C2 fue mejor que C0 en la predicción de la efectividad de la ciclosporina (diferencia de AUCs =0.236,  $p=0.039$ ), mientras que C0 parece ser un predictor mejor que C2 en la valoración de la seguridad (diferencia de AUCs =0.176,  $p=0.040$ ). Sin embargo, los niveles C2 también permiten una estimación de la seguridad con buena sensibilidad y especificidad (AUC = 0.725). Los puntos de corte determinados mediante el análisis ROC indicaron que un rango de valores de C2 entre 823.32 ng/ml y 1018.68 ng/ml permiten un correcto seguimiento de la efectividad y toxicidad.

## **5. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS BASALES (C0) DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE TRATADOS CON MOFETIL MICOFENOLATO**

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue determinar si los niveles plasmáticos basales de MPA se correlacionan con la eficacia y la seguridad de MMF administrado vía oral en el tratamiento de la psoriasis.

### **Pacientes y Método**

Estudio abierto, prospectivo, que incluye 6 pacientes (4 mujeres y 2 hombres, edad media 58.1 años, rango 29-77) con psoriasis crónica en placas grave. La duración media de la enfermedad era de 29.6 años (rango 10-60). Cuatro pacientes presentaban artritis psoriásica. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con agentes sistémicos incluyendo combinaciones de psoralenos más radiación ultravioleta A / UVB (4 pacientes), retinoides (6), metotrexate (4) y ciclosporina (6), pero los habían suspendido por un mal control de la enfermedad o por efectos adversos. Las monitorizaciones basales incluyeron examen clínico, registro de medicación concomitante no antipsoriática, determinación del índice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) (media 25.9, rango 15.1-54.3) y análisis clínicos incluyendo sistemático de sangre, bioquímica y análisis de orina. El nivel de dolor en pacientes con artritis fue determinado mediante una escala analógica visual.

Se inicia tratamiento con MMF oral 1 gr dos veces al día (21-36 mg/kg/día) durante un periodo de 7 meses después de un periodo de lavado de 4 semanas.

Los pacientes podían continuar con su tratamiento tópico convencional pero no con otro tratamiento sistémico para la psoriasis, incluyendo radiación UV. Se realizan revisiones a las 2 semanas, 1, 3, 5 y 7 meses, determinando el PASI, analítica de rutina y los niveles plasmáticos basales (C0) de ácido micofenólico mediante una técnica de enzimoimmunoanálisis (EMIT) (Mycophenolic Acid Assay; Dade Behring, San Jose, CA, U.S.A.) mediante un analizador Cobas Mira. Este analizador determina el MPA tanto libre como unido a proteínas y el acil glucurónido (M-2). Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

El análisis estadístico incluyó la estimación de la media y rango de todas las variables cuantitativas. Para determinar el grado de asociación entre los niveles basales de MPA y la eficacia del tratamiento, utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman y su correspondiente test de hipótesis. La relación entre los niveles de MPA y la presencia o ausencia de efectos adversos fue estudiada mediante el test U de Mann-Whitney. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados como estadísticamente significativos.

## **Resultados**

Los datos del Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI) y de las tasas de mejoría en las visitas basales y de seguimiento de pacientes tratados con mofetil micofenolato (MMF) están resumidos en la Tabla 4.



Nº Paciente	Edad (años)/ sexo	Niveles basales PASI / MPA ( $\mu\text{g}$ / mL)					
		Basal	15 días	1 mes	3 meses	5 meses	7 meses
1	68/M	15.5 / NR	9 / 7.3 A	9 / 5.2 A	5.8 / 10.2 A, E	5.8 / 0 <sup>a</sup>	4.2 / 6.6 E
2	53/F	20.7 / NR	17.1 / 3.8	4.9 / 3.1	4.9 / 3.7	2.3 / 4.2	1.6 / 2.9
3	29/F	27.2 / NR	12.1 / 0.3	3.6 / 1.7	0.6 / 0.8 <sup>b</sup>	-	-
4	77/F	23.0 / NR	10.4 / 7.6	2.4 / 4.8	3 / 0 <sup>a</sup>	0 / 3.1	1.2 / 4.0
5	71/F	15.1 / NR	14.6 / 2.6 E	11.2 / 2.4 E, M	5.1 / 1.7 E	2.7 / 2.5 E	2.7 / 2.4 E
6	51/M	54.3 / NR	43.5 / 8.3	23.0 / 0.6	20.9 / 3.0	21.2 / 2.1	15.2 / 4.0
PASI medio		25.9	17.8	9.0	6.7	6.4	4.9
Mejoría media desde basal, % (rango)			32.5 (4-56)	62.5 (25-89)	74.8 (61-97)	78.8 (61-100)	82.7 (72-94)
Niveles medios MPA ( $\mu\text{g}$ / mL) (excluyendo valores cero <sup>a</sup> )			4.9	2.9	3.8	2.9	3.9
CC entre niveles MPA y PASI (p-valor)			0.38 (0.46)	-0.59 (0.21)	0.14 (0.79)	-0.28 (0.63)	0.14 (0.82)
CC entre niveles MPA y % mejoría (p-valor)			0.04 (0.46)	0.04 (0.94)	-0.61 (0.19)	0.75 (0.14)	-0.50 (0.38)
CC entre niveles MPA y peso del paciente (p-valor)			0.20 (0.70)	-0.23 (0.65)	0.66 (0.14)	-0.66 (0.21)	0.14 (0.81)

NR, No realizado; CC, coeficiente de correlación (r); A, astenia; E, dolor epigástrico; M, mareo.

<sup>a</sup> MMF había sido suspendido unos días antes de la determinación de MPA por razones personales.

<sup>b</sup> El tratamiento se había retirado por remisión completa y por deseo de la paciente de quedarse embarazada.

Tabla 4

Todos los pacientes experimentaron una mejoría marcada en los primeros 15 días y mantuvieron la misma durante los siguientes 5 a 7 meses. Dos pacientes consiguieron la remisión completa (Fig. 3).

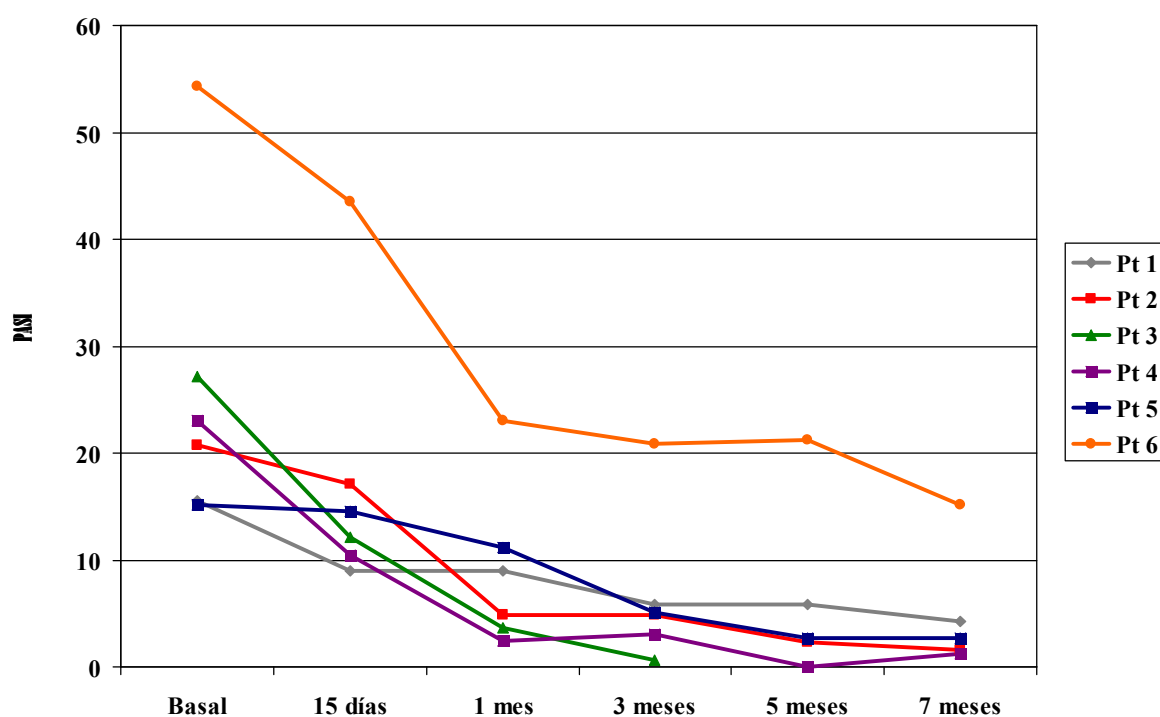


Figura 3

**Figura 3.** Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI) en pacientes con psoriasis tratados con MMF. Pt = paciente.

La artropatía no mejoró significativamente durante el tratamiento. El mofetil micofenolato fue bien tolerado. Dos pacientes presentaron alteraciones gastrointestinales discretas (epigastralgias, flatulencia, mareos) de forma intermitente que no requirieron una reducción de dosis (Tabla 4). Los aumentos de enzimas hepáticas respecto a basal y secundarios a tratamientos sistémicos previos se normalizaron durante el tratamiento.

Los niveles basales de ácido micofenólico mostraron una gran variabilidad inter- e intraindividual, a pesar de las dosis estandarizadas y no presentaron correlación con el peso de los pacientes (Fig. 4, ver Tabla 4 para coeficientes de correlación y

los p-valores). Puede haber una posible relación con la gran variabilidad farmacocinética: biodisponibilidad oral, unión a proteínas, excreción. Nuestros pacientes no presentaban potenciales factores que pudieran influir en los resultados de niveles basales de MPA como alteración en la función hepática o renal, hipoalbuminemia o cambios en la medicación concomitante.

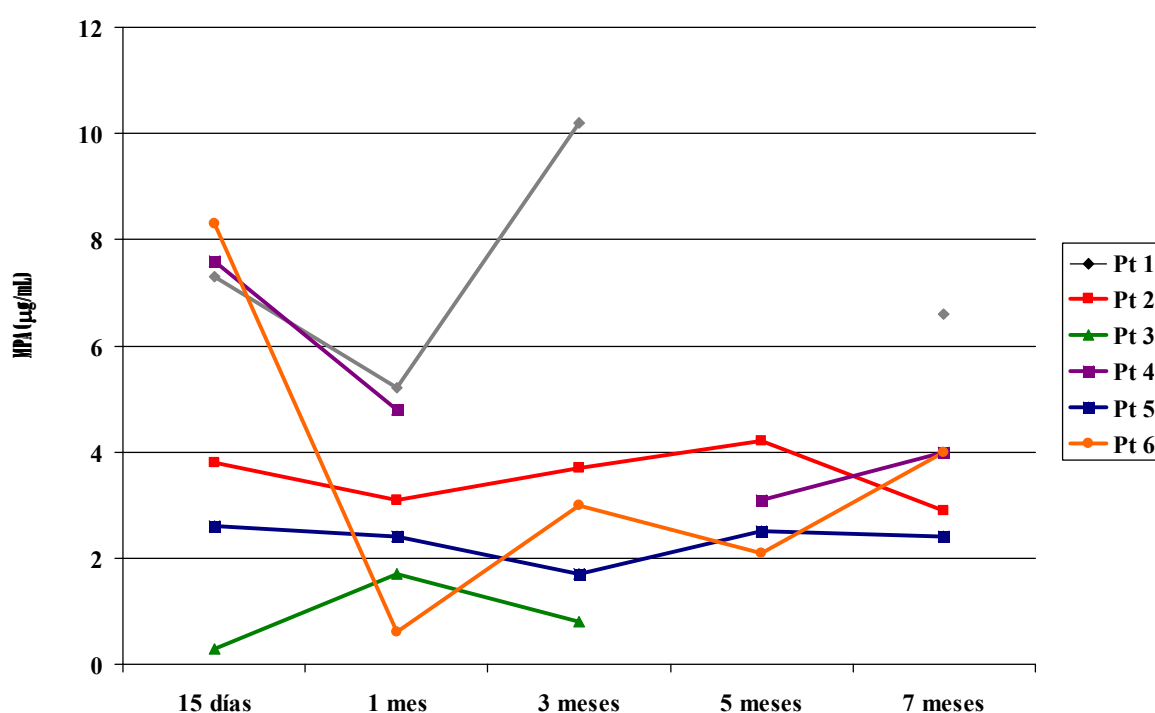
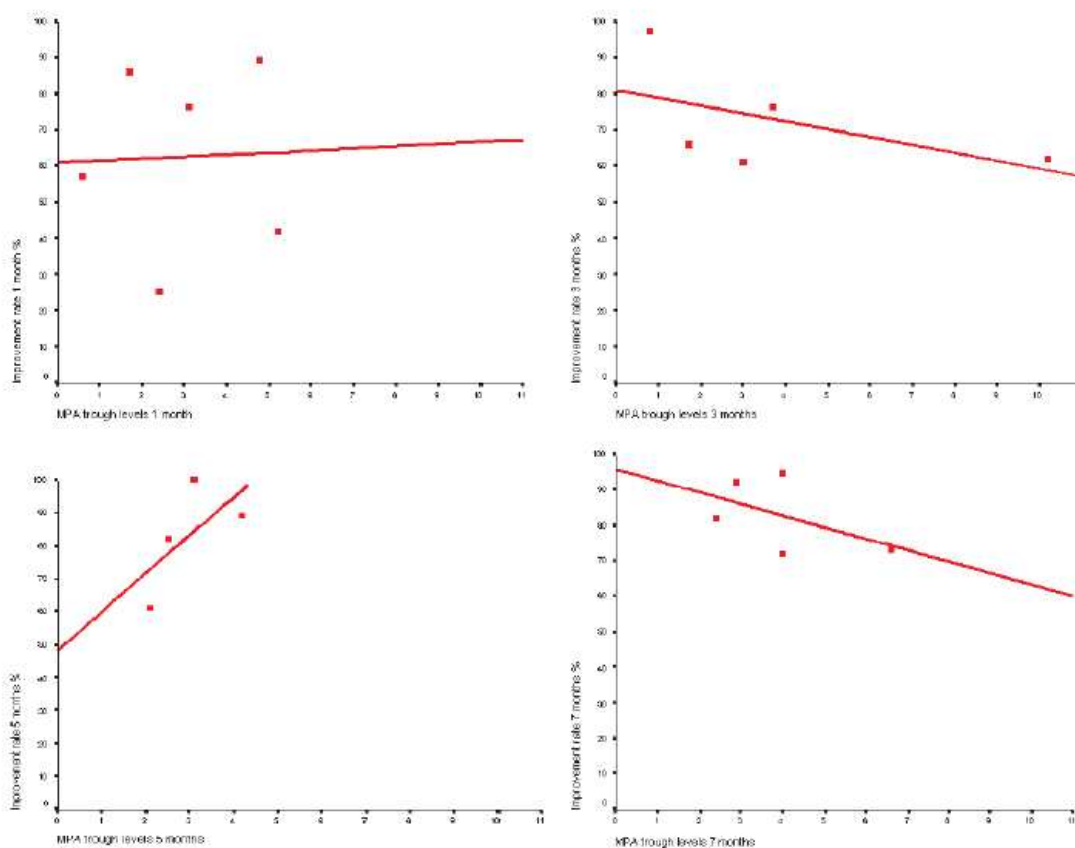


Figura 4

Niveles basales de ácido micofenólico (MPA) en pacientes psoriásicos tratados con MMF. Las interrupciones en las líneas indican las suspensiones del tratamiento unos días antes de la determinación de los niveles de MPA. Pt = paciente.

No se demostró una correlación significativa entre los niveles plasmáticos basales de ácido micofenólico (Fig. 5; Tabla 4) y la reducción del PASI o la presencia de efectos adversos.



**Figure 3.** Correlation between the percentage improvement in Psoriasis Area and Severity Index score and mycophenolic acid (MPA) trough levels.

**Figura 5**

La ausencia de correlación entre los niveles C0 de MPA y la efectividad del MMF se pueden haber debido a dos causas principalmente:

- Limitaciones de la técnica (EMIT):
  - i. Esta técnica detecta MPA libre, que corresponde a un 2-3% del total y que es la fracción activa; M-2, que es un metabolito acilglucurónido y que también es una porción activa; y MPA

unido a proteínas, que corresponde a un 97% del total y que es la fracción inactiva.

- ii. Ésta es una técnica HPLC de cromatografía líquida y que no es excesivamente precisa.
- Fallo en la selección del tiempo de extracción de la muestra:
  - i. La extracción en el nivel valle (técnica estándar) posiblemente no sea lo suficientemente precisa.
  - ii. El área bajo la curva es una mejor medida del perfil farmacocinético pero presenta el problema de la necesidad de un número elevado de muestras.

Sin embargo, los niveles de MPA se correlacionaron muy bien con el cumplimiento terapéutico e incluso en dos pacientes que habían abandonado el tratamiento por razones personales unos días antes de análisis de sangre, se observaron un nivel de MPA de cero.

## **6. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS NIVELES C0 Y C1 DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN LA PSORIASIS TRATADA CON MOFETIL MICOFENOLATO**

### **Objetivo**

El propósito de este estudio fue determinar el perfil farmacocinético de MPA en pacientes con psoriasis tratados con MMF utilizando una estrategia de muestreo reducido que incluía la determinación de C0 (nivel basal) y C1 (1 hora tras la administración del fármaco), y examinar la relación de estos niveles con la efectividad y la toxicidad.

### **Pacientes y Método**

Estudio abierto, prospectivo, que incluye 11 pacientes (6 mujeres y 5 hombres, edad media 56.5 años, rango 35-79) con psoriasis crónica en placas moderada-grave (media de PASI basal 26.08, rango 13.5-45.3). La duración media de la enfermedad era de 37.9 años (rango 14-62). Todos los pacientes habían sido previamente tratados con fármacos antipsoriásicos sistémicos. La monitorización basal incluyó una valoración clínica médica y de la psoriasis, registro de medicación no-antipsoriática concomitante, determinación del PASI y análisis clínicos. Se realiza tratamiento con mofetil micofenolato oral 30 mg/kg/día (rango 1.5-3 gr), repartido en dos dosis, durante un periodo de 16 semanas, después de una periodo de lavado de, al menos, 4 semanas. La dosis de MMF se mantuvo a lo largo de todo el estudio independientemente del grado de respuesta clínica. Los pacientes podían continuar con sus tratamientos tópicos habituales. Se realizan revisiones a las 3, 8 y 16 semanas, determinando el PASI, analítica de rutina, posibles efectos secundarios y los niveles plasmáticos basales, predosis o 12

horas tras la dosis nocturna del fármaco (C0) y tras una hora de la administración del fármaco por la mañana (C1) de ácido micofenólico. Los pacientes tuvieron que recoger la hora exacta de la extracción de sangre para confirmar que las muestras habían sido obtenidas dentro de los límites apropiados (10 minutos). Los niveles plasmáticos de MPA fueron analizados mediante una técnica de enzimoimmunoanálisis (EMIT, Dade Behring, San Jose, CA, USA) en un analizador Cobas Mira. Un consentimiento informado fue recogido de todos los pacientes.

El análisis estadístico incluyó la estimación de la media, desviación estándar, rango y coeficiente de variación de todas las variables cuantitativas. El estudio de diferentes variables a lo largo de las visitas de seguimiento fue realizado mediante ANOVA, y los p-valores presentados corresponden a aquellos del test de tendencia lineal. El análisis de la relación entre las variables cuantitativas fue calculado mediante el coeficiente de correlación de Pearson y su test de hipótesis. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Todo el análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS v 8.01 perteneciente al Departamento de Epidemiología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid (España).

## **Resultados**

Los datos del PASI medio (A) y los porcentajes de mejoría (B) en la visita basal y durante las visitas de seguimiento en pacientes con psoriasis tratados con MMF (DE) [rango] se muestran en la Figura 6.

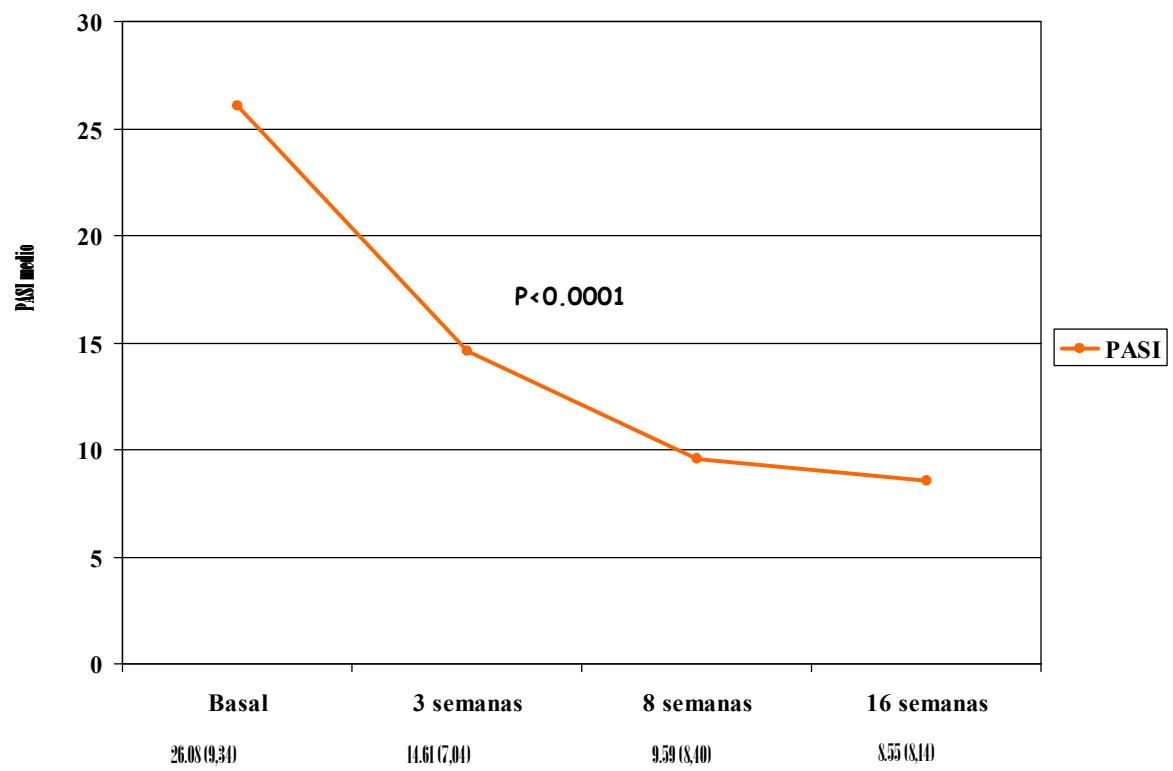


Figura 6A



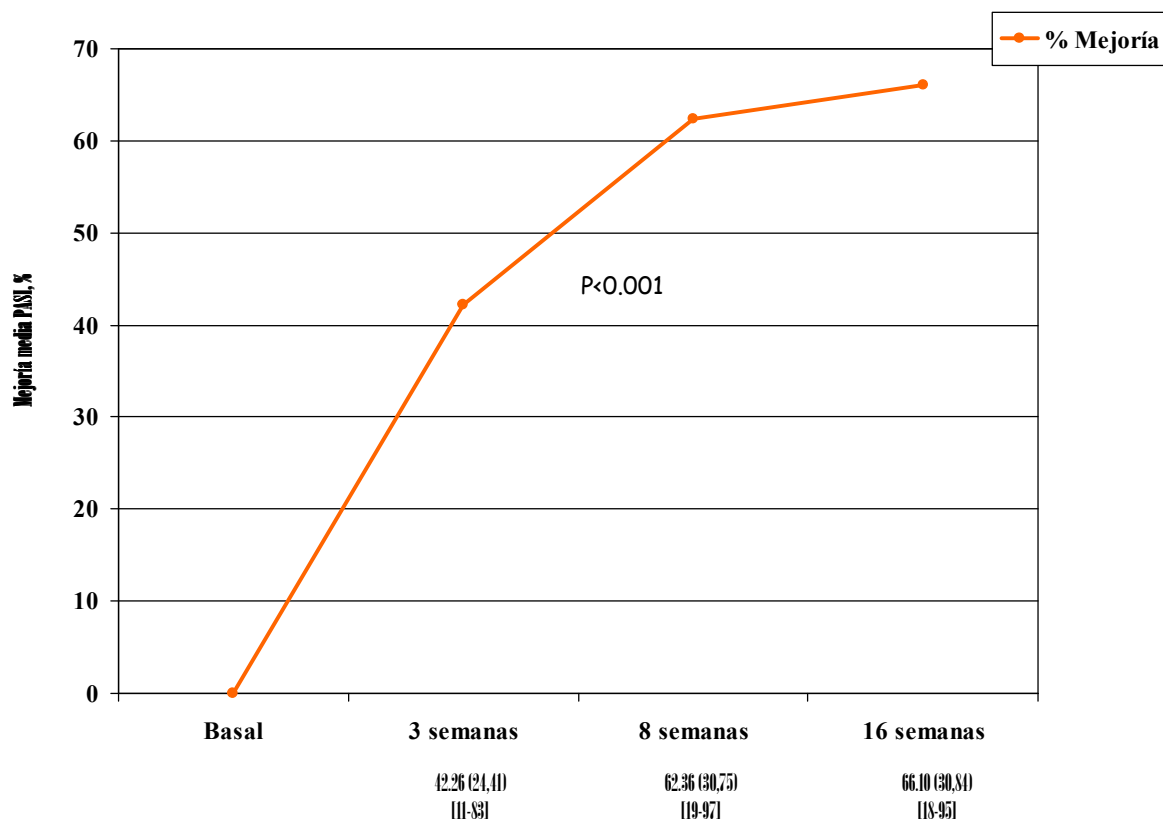
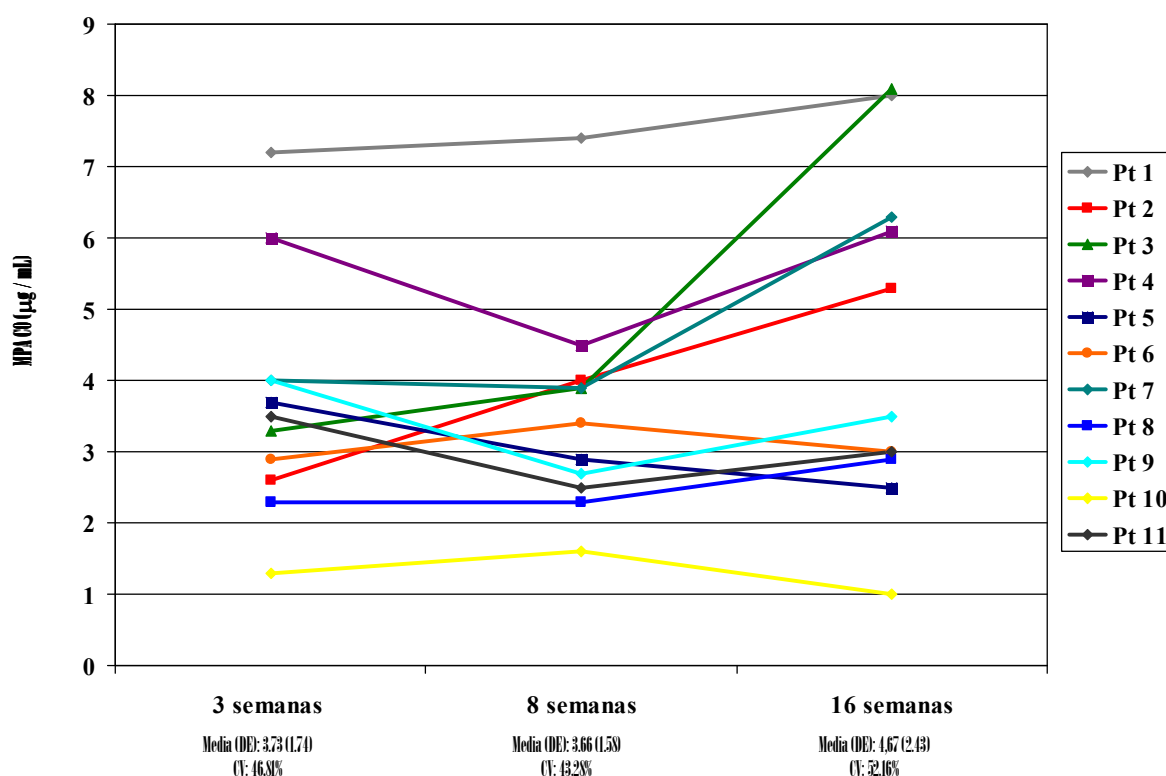


Figura 6B

Todos los pacientes completaron las 16 semanas del estudio. Comparando las medias, la reducción del PASI y el porcentaje de mejoría fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.0001$  y  $p < 0.001$  respectivamente), particularmente desde basal hasta las 8 semanas en los pacientes con psoriasis tratados con MMF. Una vez más, los cambios entre las 8 y las 16 semanas fueron discretos. Sin embargo, se observó una marcada variabilidad interindividual en los resultados (el rango de porcentaje de mejoría del PASI fue de 11-83%, 19-97% y 18-95% a las 3, 8 y 16 semanas respectivamente).

Los pacientes toleraron bien el fármaco. No se observaron cambios significativos en los análisis de laboratorio. Los siguientes efectos secundarios seguramente no relacionados con el tratamiento fueron referidos por no más de un paciente: prurito, estreñimiento, anorexia, náuseas, astenia, palpitaciones, hiperhidrosis o insomnio. Estos efectos no requirieron en ningún caso la reducción de dosis o retirada del fármaco.

Los niveles plasmáticos C0 (basales) y C1 (1 hora tras la administración del fármaco) de MPA en pacientes con psoriasis tratados con MMF se muestran en la Figura 7.



Pt, paciente. CV, coeficiente variación.

Figura 7A

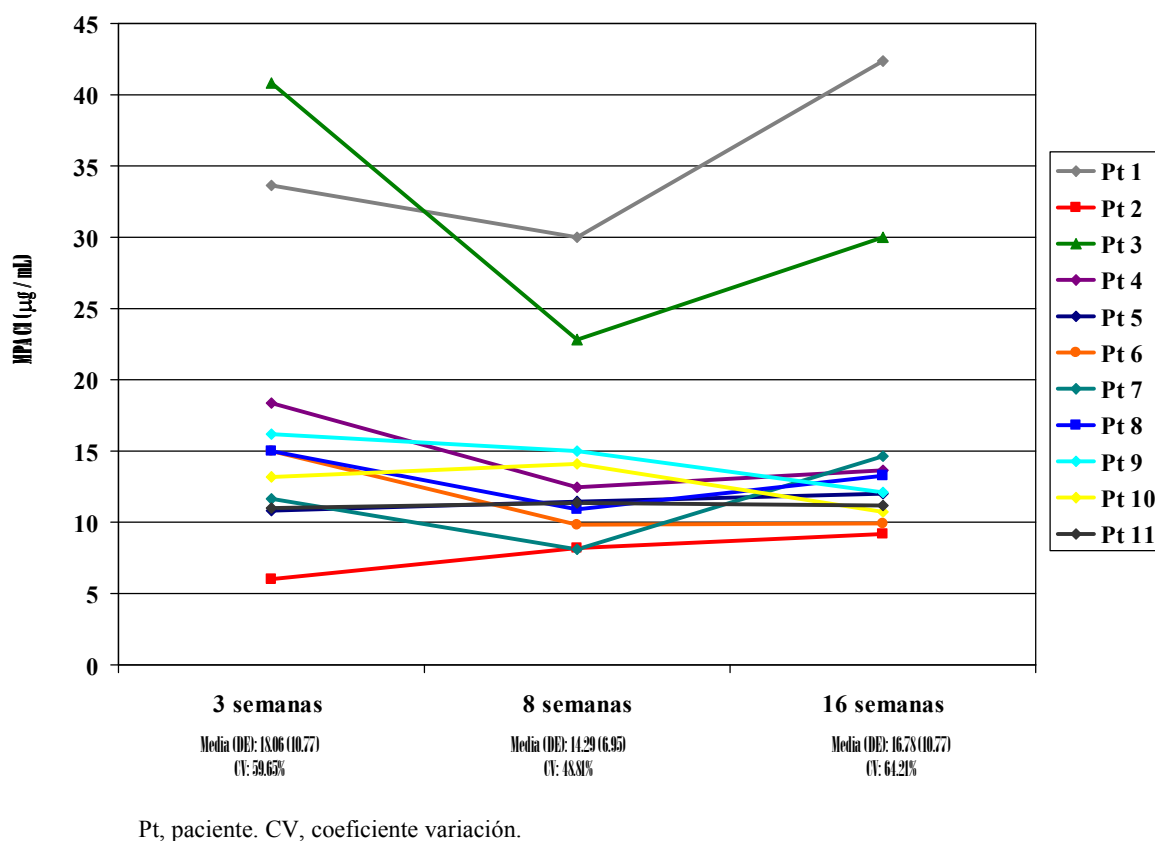


Figura 7B

Se observó una ligera tendencia hacia el aumento de los niveles de C0 desde la semana 3 hasta la 16 a pesar de mantener una dosis de MMF comparable, un hecho no confirmado con los niveles de C1. Los coeficientes de variación mostraron una gran variabilidad interindividual, para niveles de C0 y de C1. De la misma forma, el análisis de los coeficientes de variación de la media para C0 y C1 también mostraron una notable variabilidad intraindividual para ambas variables, más marcado en el caso de C0 (22.2% y 17.7% respectivamente). No se demostró una correlación significativa entre los niveles C0 y C1 de MPA y la reducción del PASI, el porcentaje de mejoría del PASI respecto a basal, el peso de los pacientes o la dosis total de MMF (Tabla 5).

	<b>Peso</b>	<b>Dosis Total</b>	<b>PASI</b>	<b>% mejoría PASI respecto basal</b>
<b>C0 3 semanas</b>	0.506 (0.11)	0.531 (0.09)	0.164 (0.62)	- 0.235 (0.48)
<b>C1 3 semanas</b>	- 0.111 (0.74)	- 0.40 (0.90)	- 0.339 (0.30)	0.378 (0.25)
<b>C0 8 semanas</b>	0.443 (0.17)	0.460 (0.15)	- 0.099 (0.77)	0.101 (0.76)
<b>C1 8 semanas</b>	0.022 (0.94)	0.082 (0.81)	- 0.391 (0.23)	0.388 (0.23)
<b>C0 16 semanas</b>	0.145 (0.68)	0.191 (0.59)	- 0.118 (0.74)	0.188 (0.60)
<b>C1 16 semanas</b>	0.124 (0.73)	0.190 (0.59)	- 0.281 (0.43)	0.280 (0.43)

PASI: Índice de Área y Gravedad de Psoriasis; r = Coeficiente correlación de Pearson

**Tabla 5**

Correlación, r (p-valor), entre niveles plasmáticos C0 y C1 de MPA y peso de los pacientes, dosis de MMF, índice PASI y porcentaje de mejoría del PASI respecto basal a las 3, 8 y 16 semanas.

No obstante, los niveles medios más elevados de MPA C1 (35.3 y 31.2 µg / mL) se detectaron en dos de los pacientes con el porcentaje más elevado de mejoría del PASI al final del estudio (84.4% y 95.2% respectivamente). La correlación entre los niveles de MPA y la toxicidad no fue determinada ya que los posibles efectos adversos descritos fueron poco significativos.

## **7. EFECTO DEL MOFETIL MICOFENOLATO EN EL PERFIL FENOTÍPICO DE LAS POBLACIONES DE LEUCOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON PSORIASIS**

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del tratamiento con MMF en perfil fenotípico de poblaciones leucocitarias en sangre periférica en pacientes con psoriasis en placa moderada-grave. También correlacionamos los subgrupos de linfocitos con la dosis de MMF, el índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) y el porcentaje de mejoría de la psoriasis.

### **Pacientes y Método**

Se incluyen 12 pacientes (7 mujeres y 5 hombres, edad media 54.2 años, rango 29-79) con psoriasis crónica en placas moderada-grave. Dos de los pacientes presentaban además artritis psoriásica. La duración media de la enfermedad era de 35.7 años (rango 12-62). Todos los pacientes habían sido previamente tratados con fármacos antipsoriásicos sistémicos: ciclosporina (12 pacientes), etretinato (9), PUVA (8), mofetil micofenolato (5), metotrexate (4) y acitretino (3). En la visita basal se recogieron datos de la historia clínica, registro de medicación concomitante no antipsoriásica, determinación del PASI, pruebas rutinarias de laboratorio (hemograma incluyendo la cifra de leucocitos totales y el porcentaje de linfocitos y monocitos, bioquímica sanguínea, orina y sedimento) y determinación de las poblaciones linfocitarias en sangre periférica (PLSP). Tras un periodo de lavado de al menos 4 semanas, se realizó tratamiento con mofetil micofenolato oral 30 mg/kg/día (rango 1.5-3 gr), repartido en dos dosis, durante un periodo de

16 semanas. La dosis de MMF se mantuvo a lo largo de las 16 semanas independientemente del grado de respuesta. Se llevaron a cabo revisiones a las 3, 8 y 16 semanas, determinando el PASI, tolerabilidad, efectos adversos relacionados con el MMF, analítica de rutina y el perfil fenotípico de las PLSP.

La caracterización inmunofenotípica de las PLSP se realizó mediante una técnica estándar de citometría de flujo de 4 colores con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a los siguientes antígenos humanos de superficie: CD45, CD19, CD3, CD4, CD8, CD56 y CD57 (todos de Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA). La recogida de datos y el análisis fueron realizados en citómetro de flujo FACScalibur con el software CellQuest (Becton Dickinson). Los resultados se expresaron como el porcentaje de las diferentes subpoblaciones linfoides respecto al total de la población linfóide. La principal expresión celular y las funciones conocidas o propuestas de los antígenos CD mencionados arriba se muestran en la Tabla 6. Un consentimiento informado por escrito fue obtenido de todos los pacientes.

<b>Denominación CD</b>	<b>Principal expresión celular</b>	<b>Funciones conocidas o propuestas</b>
<b>CD3</b>	células T, timocitos	Expresión en superficie celular de una señal de transducción a través del receptor del RCT
<b>CD4</b>	CMH clase II restringido a células T, subgrupos de timocitos, monocitos y macrófagos	Correceptor de señalización y adhesión en los CMH clase II restringido a activación células T inducida por antígeno, desarrollo timocitos.
<b>CD8</b>	CMH clase I restringido a células T, subgrupos de timocitos	Correceptor de señalización y adhesión en los CMH clase I restringido a activación células T inducida por antígeno, desarrollo timocitos.
<b>CD19</b>	Mayor parte de células B	Activación células B
<b>CD45</b>	Células hematopoyéticas (antígeno leucocitario común)	Tirosin fosfatasa, que juega un papel crítico en la señalización mediada por receptor antigénico en células T y B
<b>CD56</b>	Células NK, subgrupos de células T y B cells, cerebro	Adhesión homotípica
<b>CD57</b>	Células NK, subgrupos de células T, monocitos	¿ adhesión ?

Modificado desde Abbas et al, 2003<sup>26</sup>

CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; NK, natural killer; RCT, receptor célula T

Tabla 6

El análisis estadístico incluyó la estimación de la media, desviación estándar y el rango de todas las variables cuantitativas. El estudio comparativo de la diferencia de medias a lo largo de las visitas de seguimiento fue realizado mediante medidas repetidas ANOVA. Las comparaciones “*a posteriori*” entre esos valores se realizó mediante la corrección de Bonferroni. El análisis de la relación entre las variables cuantitativas fue calculado mediante el coeficiente de correlación de Pearson y su test de hipótesis. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v 8.01 perteneciente al Departamento de Epidemiología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (España).

## Resultados

Todos los pacientes experimentaron una mejoría variable de sus lesiones de psoriasis durante el periodo de seguimiento. El PASI medio (DE) en la visita basal, a las 4, 8 y 16 semanas fue de 28.7 (10.5), 17.7 (10.2), 10.3 (7.5) y 8.7 (7.4) respectivamente. El fármaco fue bien tolerado en general. En algunos casos los pacientes refirieron alteraciones discretas como astenia, anorexia, náuseas, palpitaciones o estreñimiento. Los pacientes no mostraron un aumento en el número de infecciones ni aparición de tumores. No se observaron cambios significativos en los análisis de laboratorio de rutina. Ninguno de los pacientes tuvo que suspender o reducir la dosis de MMF por ninguna razón.

Los datos sobre leucocitos y subpoblaciones linfocitarias de los pacientes en la visita basal y a lo largo del tratamiento con MMF se muestran en la Tabla 7.



SUBGRUPO CELULAR EN ESTUDIO*	VALORES NORMALES #	BASAL	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 16	p
Leucocitos, número total por mm <sup>3</sup>	4,300 – 10,000	7074,5 (± 1621,7)	7732,7 (± 2123,2)	7916,3 (± 2114,9)	7706,3 (± 2184,7)	0,184
Monocitos, número total por mm <sup>3</sup>	200 - 950	490,9 (± 115,9)	519 (± 122,1)	542,7 (± 160,2)	545,4 (± 183,4)	0,248
Monocitos, %	2,4 – 11,8	7 (± 1,2)	6,9 (± 1,3)	6,9 (± 1,5)	7,2 (± 1,9)	0,867
Linfocitos, número total por mm <sup>3</sup>	1000 - 4500	1850 (± 696,9)	1974,5 (± 685,1)	2085,4 (± 864,9)	2007,2 (± 767,8)	0,207
Linfocitos, %	20 - 53	25,7 (± 5,3)	25,8 (± 7)	26 (± 6,6)	25,9 (± 6,5)	0,995
Células CD19+, número total por mm <sup>3</sup>		189,5 (± 124,5)	198,4 (± 102,2)	212,7 (± 120,1)	204,3 (± 103)	0,60
Células CD19+, %	5 - 15	10 (± 3,7)	9,8 (± 2,2)	10 (± 2,8)	10,5 (± 3,8)	0,777
Células CD3+, número total por mm <sup>3</sup>		1405,4 (± 549,7)	1456,9 (± 533,9)	1557,6 (± 727,5)	1503,0 (± 648,9)	0,379
Células CD3+, %	65 - 85	75,8 (± 6,1)	73,8 (± 7,3)	73,7 (± 7,5)	74,1 (± 6,6)	0,367
Células CD4+, número total por mm <sup>3</sup>		895,3 (± 386,7)	926,5 (± 393,9)	998,5 (± 541,5)	959,7 (± 470,8)	0,363
Células CD4+, %	35 - 55	48,3 (± 9,5)	46,5 (± 9,3)	47 (± 10,1)	48,5 (± 9,5)	0,169
Células CD8+, número total por mm <sup>3</sup>		514,2 (± 269,8)	530,8 (± 229,1)	592,2 (± 304,6)	571,2 (± 281,2)	0,086
Células CD8+, %	10 - 30	27,5 (± 7)	26,9 (± 7,1)	28,2 (± 7,5)	26,8 (± 7)	0,213
Cociente CD4+/CD8+	1 - 2	1,9 (± 0,7)	1,8 (± 0,7)	1,8 (± 0,7)	1,8 (± 0,7)	0,496
CD56+CD3- (células NK), número total por mm <sup>3</sup>		170,6 (± 106,3)	282,9 (± 217,1)	274,4 (± 167,9)	262,1 (± 156,9)	0,079

SUBGRUPO CELULAR EN ESTUDIO*	VALORES NORMALES #	BASAL	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 16	p
CD56+CD3- (células NK), %	10 - 25	9,7 (± 5,2)	14,2 (± 10,3)	13,8 (± 7,6)	13,1 (± 7,7)	0,206
Células CD3+CD8+CD5 6+, %		2,6 (± 2,5)	4,3 (± 3,2)	4,5 (± 3,2)	4 (± 3,5)	0,323
Células CD3+CD8+CD5 6-, %		24,7 (± 7,4)	22,1 (± 5)	23,5 (± 5,3)	22,5 (± 5,2)	0,12
Células CD3+CD8- CD56+, %		0,7 (± 0,6)	3,8 (± 9,2)	0,9 (± 0,5)	0,9 (± 0,5)	0,352
Células CD3- CD8+CD56+, %		4,9 (± 2,8)	7,3 (± 4,5)	7,4 (± 4,2)	7,1 (± 4,4)	0,064
Células CD3- CD8-CD56+, %		4,3 (± 3,1)	7 (± 6,6)	6,2 (± 4)	5,8 (± 3,9)	0,285

\*, Poblaciones linfocitarias expresadas en % se refiere al total de población linfocítica; #, Valores normales en el Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España; NK, natural killer.

Media (± DE) del número de leucocitos y subgrupos linfocitarios medidos antes y durante el tratamiento con MMF.

Tabla 7

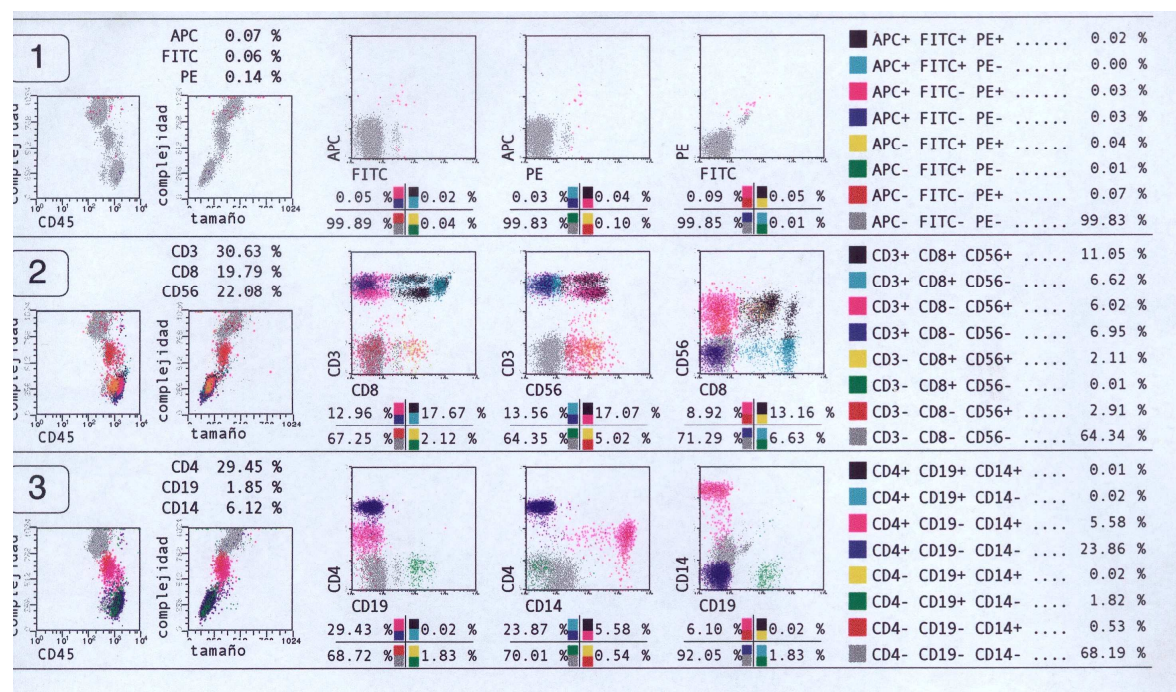
Los datos se refieren sólo a 11 pacientes; el duodécimo fue excluido de la tabla debido a síndrome linfoproliferativo crónico de células T diagnosticado en el screening. Este paciente se comentará de forma individual más abajo. Las medias de todas las variables estudiadas permanecieron en los límites normales en la visita basal y durante el periodo de seguimiento, excepto por un muy ligero descenso en el porcentaje de células natural killer (NK) antes de comenzar el tratamiento. La mayor parte de los valores aumentó desde basal hasta alcanzar el

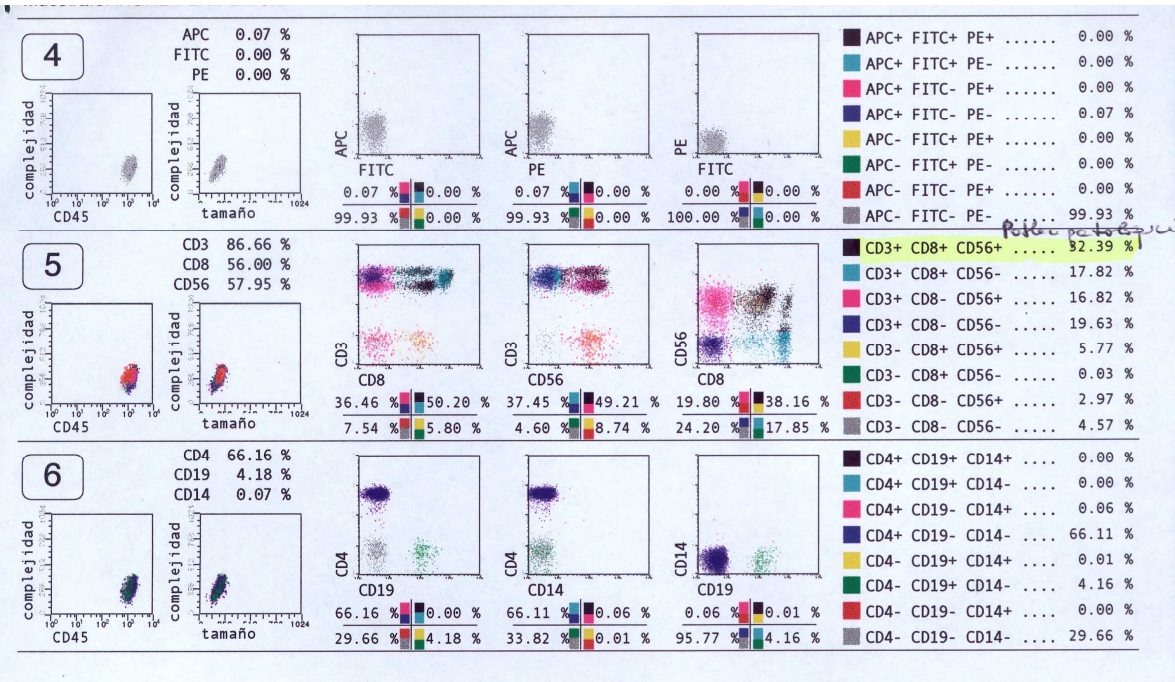
máximo a las 8 semanas y entonces los valores tendieron a corregirse parcialmente y a acercarse a los valores pretratamiento. Hubo un aumento en el conteo absoluto de leucocitos, monocitos y linfocitos en sangre periférica. Dentro de estos últimos, se observó un aumento en la cifra total de células T (CD3+), células T (CD4+), células CD8+ (comparando las medias mínimas basales y a las 8 semanas se observaron diferencias estadísticamente significativas,  $p = 0.007$ ), células B (CD19+) y células NK (CD56+ CD3-) (diferencias cerca de la significación a las 8 y 16 semanas,  $p = 0.059$ ). Además, se observaron algunos cambios en la distribución de medias. Pudimos observar una ligera disminución en el porcentaje de células T (CD3+) a expensas de las células CD4+, mientras que hubo un aumento en la media de células CD8+, lo que llevó a una disminución en el cociente CD4/CD8. También se observó un aumento en las poblaciones de células T con actividad citotóxica (células CD3+ CD8+ CD56+ y células CD3+ CD8- CD56+-estas últimas probablemente corresponden a células T  $\gamma\delta$ -) en contraste con una disminución de las células T CD3+, CD8+ CD56-, que incluyen células T de memoria y otros linfocitos T efectores, que disminuyeron discretamente. También pudimos observar un moderado aumento en la media de células B (CD19+). Los cambios más relevantes se observaron en la población de células NK. Se observó un aumento marcado en el porcentaje de células CD56+ CD3- durante el tratamiento con MMF, particularmente las células NK con expresión CD8 (CD56+ CD3- CD8+, con un aumento significativo a las 8 semanas,  $p = 0.04$ ). La subpoblación CD56+ CD3- CD8- sólo aumentó discretamente.

A las 16 semanas, encontramos una correlación significativa o cerca de la significación entre las siguientes variables y el porcentaje de mejoría del PASI

respecto basal: número total de linfocitos (coeficiente de correlación de Pearson,  $r = 0.68$ ;  $p = 0.02$ ), número total de células CD3+ ( $r = 0.69$ ;  $p = 0.01$ ), número total de células CD4+ ( $r = 0.62$ ;  $p = 0.04$ ) y número total de células CD19+ ( $r = 0.57$ ;  $p = 0.06$ ). Pudimos observar también una correlación entre la media de células NK CD56+ CD3- y la dosis de MMF a las 3, 8 y 16 semanas ( $r = 0.62$   $p = 0.04$ ,  $r = 0.61$   $p = 0.04$  y  $r = 0.62$   $p = 0.04$  respectivamente). El resto de subpoblaciones no demostraron una correlación estadísticamente significativa con la dosis de MMF administrada.

Resulta de particular interés el caso de una paciente de 79 años (M.A.) con psoriasis crónica en placas moderada (PASI basal 16.8). Durante el periodo de screening, fue diagnosticada de un síndrome linfoproliferativo crónico de células T, tipo LGL, que se define por la presencia de una población CD3+ CD4+ 65% CD8+ CD56+ 90% CD57+ que constituye el 47% del número total de linfocitos y presentaba reordenamiento clonal RCT $\gamma$ . Ver Figura 8.





Poblaciones linfocitarias determinadas por citometría de flujo

Figura 8

Dado que esta paciente había presentado efectos secundarios y una mejoría insuficiente con otros agentes sistémicos antipsoriásicos, consultamos con el Servicio de Hematología, los cuáles aprobaron el uso de MMF con los controles adecuados. El paciente alcanzó un PASI de 0.8 (95.2% de mejoría).

Los datos acerca de los cambios en las poblaciones leucocitarias en sangre periférica a lo largo del tratamiento con MMF se muestran en la Tabla 8.

SUBPOBLACIONES CELULARES EN	BASAL	SEMANA 3	SEMANA 8	SEMANA 16
-----------------------------	-------	----------	----------	-----------

ESTUDIO				
Leucocitos, número total por mm <sup>3</sup>	6620	6090	6750	5620
Monocitos, número total por mm <sup>3</sup>	400	480	380	440
Monocitos, %	6	7,9	5,6	7,8
Linfocitos, número total por mm <sup>3</sup>	2440	2100	1760	1550
Linfocitos, %	33	34,5	26,1	27,6
Células CD19+, %	4	5	5	4
Células CD3+, %	87	83	86	88
Células CD4+, %	66	66	66	67
Células CD8+, %	50	57	56	50
CD56+ CD3- (células NK), %	9	8		7
<b>POBLACIONES PATOLÓGICAS:</b>				
<b>CD3+ CD8+ CD57+ CD4+ CD56+</b>	29,51	25,62	26,37	26,01
<b>CD3+ CD8+ CD57- CD4+ CD56+</b>	4,87		4,74	
<b>CD3+ CD8- CD57+ CD4+ CD56+</b>	16,34		15,71	

Paciente (M.A.) con un síndrome proliferativo crónico, tipo LGL. Número leucocitos, subpoblaciones linfocitarias y poblaciones patológicas en la visita basal y durante el tratamiento con MMF.

Tabla 8

Aparte de un moderado descenso en el número total de linfocitos, no se observaron grandes cambios en el resto de subpoblaciones en sangre. Además, MMF no favoreció la expansión de la población patológica de linfocitos.

## **8. ESTUDIO SECUENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CRÓNICA EN PLACAS MODERADA-GRAVE CON MOFETIL MICOFENOLATO Y CICLOSPORINA**

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue el de evaluar y comparar la efectividad y la toxicidad de MMF y CyA en el mismo grupo de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave a través de un estudio abierto, prospectivo, secuencial, cruzado, no randomizado y en 2 fases.

### **Pacientes y Método**

Se incluyen 8 pacientes adultos (5 mujeres y 3 hombres, edad media 57 años, rango 35-78) con psoriasis crónica en placas moderada-grave (PASI  $\geq$  12). La duración media de la enfermedad era de 37.6 años (rango 14-60 años). Un paciente presentaba artritis psoriásica. Todos los pacientes habían sido tratados con tratamientos sistémicos incluyendo combinaciones de acitretino (8 pacientes), ciclosporina (7), psoralenos más radiación ultravioleta A / UVB (6), metotrexate (3) y MMF (2). La selección de las pacientes no se vió afectada por el grado de respuesta a los tratamientos previos.

En una primera fase, los pacientes fueron tratados con MMF oral (30 mg/kg/día en dos dosis divididas, rango de dosis 1.5-3 gr/día) (Cell-cept, Roche, Basel, Switzerland) durante un periodo de 16 semanas. En la visita basal se incluyó una valoración clínica, registro de medicación concomitante no antipsoriásica, determinación del PASI, tensión arterial y pruebas rutinarias de laboratorio (hemograma, bioquímica y análisis de orina). Los pacientes fueron revisados a las 3, 8 y 16 semanas, determinando pruebas rutinarias de laboratorio, PASI y

posibles efectos secundarios. Tras un periodo de lavado variable (media 11.5 semanas, rango 3-42 semanas), y ante un nuevo brote moderado-grave de la enfermedad (definido por un empeoramiento de la enfermedad, alcanzando al menos un 80% del PASI previo al tratamiento con MMF; se hizo una excepción en el caso número 5, en el cual se inició tratamiento con CyA sin alcanzar este nivel de común acuerdo entre el paciente y el investigador), se inició tratamiento con ciclosporina oral en microemulsión (Neoral®) a la dosis de 4 mg/kg/día (rango 200-350 mg/día dividida en dos dosis) (Neoral, Novartis, Basel, Switzerland) durante 16 semanas. La monitorización basal y durante las visitas de seguimiento era igual a la llevada a cabo durante el tratamiento con MMF. La dosis inicial para ambos fármacos no se modificó durante las 16 semanas de tratamiento a pesar de las diferentes respuestas al tratamiento. Los pacientes pudieron continuar con sus tratamientos tópicos habituales durante las dos fases del estudio de la misma forma que lo habían venido haciendo. Así, ninguna influencia de los tratamientos tópicos era esperable en los resultados comparativos. No se permitió el uso de otra medicación sistémica para la psoriasis incluyendo radiación ultravioleta. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

El análisis estadístico incluyó la estimación de la media, desviación estándar y el rango de todas las variables cuantitativas. La descripción de las variaciones del PASI fue llevada a cabo calculando el valor medio de las diferencias y el rango. La comparación entre los índices PASI y los valores medios de las diferencias a lo largo de las visitas de seguimiento se realizó mediante el análisis ANOVA factorial de medidas repetidas. Las comparaciones *a posteriori* entre los valores medios en las distintas visitas de seguimiento se realizó mediante la corrección de Bonferroni. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron como estadísticamente



significativos en todos los casos. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS v 8.01 perteneciente al Departamento de Epidemiología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (España).

## **Resultados**

Los datos del PASI y los porcentajes de mejoría en las visitas de seguimiento se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9

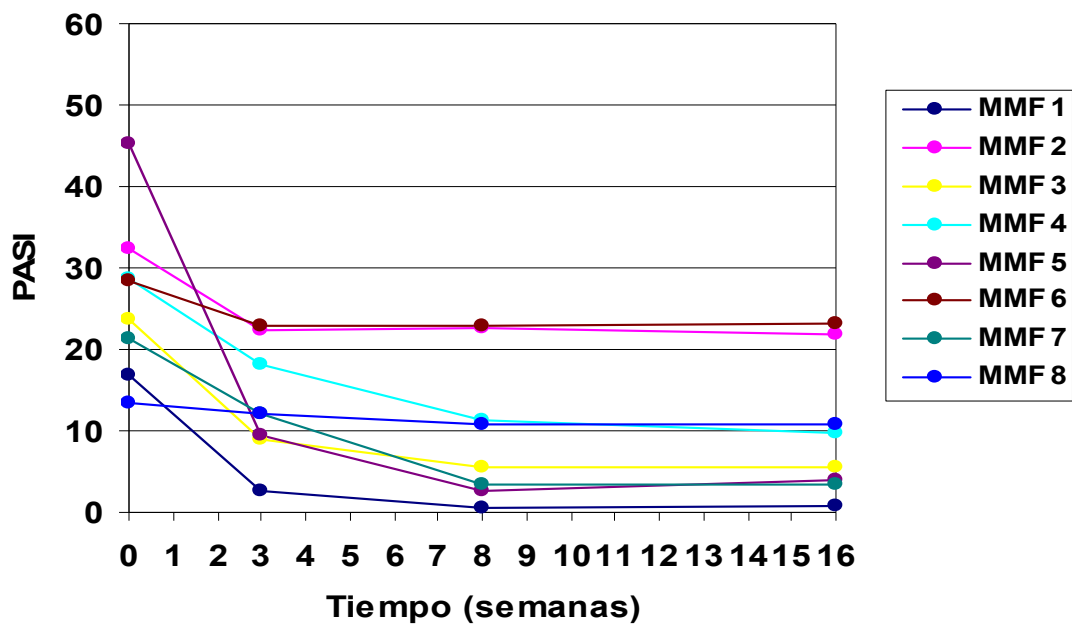
Nº Paciente/ Edad(años)/Sexo	MMF					CyA				
	PASI (% mejoría)				Efectos secundarios	PASI (% mejoría)				Efectos secundarios
	Basal	3 semanas	8 semanas	16 semanas		Basal	3 semanas	8 semanas	16 semanas	
1/78/F	16.8	2.7 (83.9)	0.5 (97.0)	0.8 (95.2)	No	28.2	3.6 (87.2)	7.2 (74.4)	7.2 (74.4)	Ep
2/37/M	32.4	22.4 (30.8)	22.6 (30.2)	21.8 (32.7)	No	50.2	3 (94.0)	0 (100)	0.3 (99.4)	No
3/72/F	23.7	9 (62.0)	5.6 (76.3)	5.6 (76.3)	P	43.2	3.2 (92.5)	0 (100)	0 (100)	No
4/35/F	28.8	18.2 (36.8)	11.4 (60.4)	9.8 (65.9)	I	29	0.7 (97.5)	0 (100)	0.2 (99.3)	Ep, C, A, Hi, Mi.
5/50/F	45.3	9.6 (78.8)	2.6 (94.2)	3.9 (91.3)	No	30	0 (100)	0 (100)	1.8 (94.0)	Hi
6/45/M	28.5	23 (19.2)	22.9 (19.6)	23.2 (18.5)	C	24.9	8 (67.8)	3 (87.9)	1 (95.9)	No
7/68/M	21.2	12 (43.3)	3.3 (84.4)	3.3 (84.4)	An, N, Pa, M	26.1	2 (92.3)	0 (100)	0 (100)	Cr
8/71/F	13.5	12 (11.1)	10.8 (20.0)	10.8 (20.0)	No	20.1	2.7 (86.5)	0 (100)	0 (100)	A, Cr
PASI medio (DE)	26.2 (9.97)	13.6 (7.05)	9.9 (8.75)	9.9 (8.45)		31.4 (10.06)	2.9 (2.41)	1.2 (2.61)	1.3 (2.46)	
Mejoría media PASI desde basal, % (rango)		45.7 (11-83)	60.2 (19-97)	60.5 (18-95)			89.7 (67-100)	95.3 (74-100)	95.3 (74-100)	

A: Astenia; An: Anorexia; C: Cefalea; Cr: elevación creatinina en suero; E: Estreñimiento; Ep: Dolor epigástrico; Hi: Hipertricosis;

I: Insomnio; M: Meteorismo; Mi: Mialgia; N: Náuseas; Pa: Palpitaciones; P: Poliuria.

Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI), porcentaje (%) de mejoría del PASI respecto a basal y efectos secundarios en pacientes con psoriasis tratados con mofetil micofenolato (MMF) y ciclosporina (CyA).

Todos los pacientes experimentaron una mejoría de moderada a marcada con el tratamiento con MMF (Figura 9A).

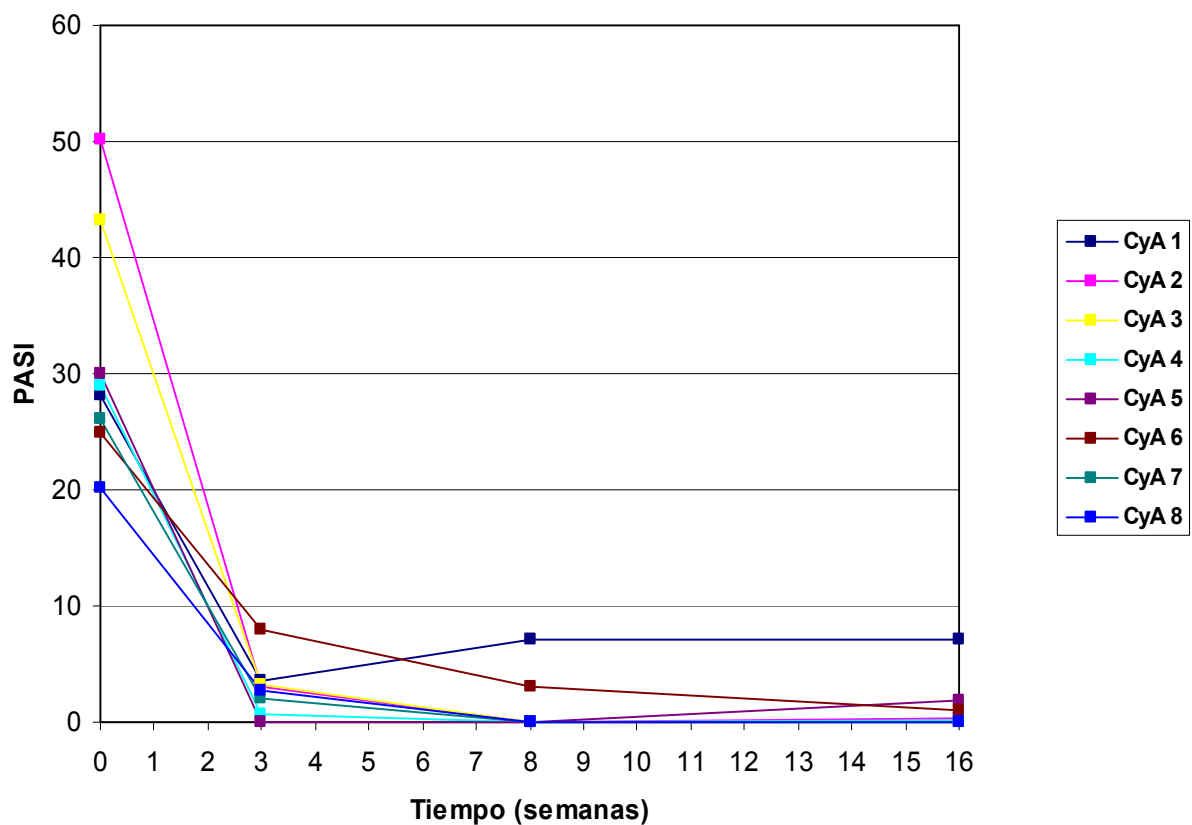


Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) en pacientes con psoriasis tratados con mofetil micofenolato (MMF).

Figura 9A

A pesar de que algunos pacientes obtuvieron la máxima mejoría tan rápidamente como a las 3 semanas, la mayoría de ellos la alcanzaron a las 8 semanas, manteniéndola hasta la semana 16. Dos pacientes estuvieron a punto de alcanzar una remisión completa con tasas de mejoría del PASI > 90%. Hubo una variabilidad interindividual significativa en la respuesta de la psoriasis al tratamiento.

Todos los pacientes en tratamiento con ciclosporina obtuvieron una gran mejoría de su enfermedad cutánea (Figura 9B).



Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) en pacientes con psoriasis tratados con ciclosporina (CyA).

Figura 9B

Todos los pacientes, excepto uno, alcanzaron una mejoría > 85% tan pronto como a las 3 semanas. No se observaron cambios significativos entre las respuestas a las 3 semanas comparadas con las respuestas a las 8 ó 16 semanas, lo que confirma que la CyA es un fármaco con un rápido inicio de acción. Seis de los ocho pacientes obtuvieron una remisión completa con PASI = 0, y los otros dos pacientes lograron una mejoría > 87% al menos en una ocasión durante el seguimiento. La baja variabilidad en los resultados sugiere que la ciclosporina es un fármaco muy predecible en términos de efectividad.

Tanto en los pacientes tratados con MMF como con CyA el PASI comenzó a descender al poco de iniciar el tratamiento. Si comparamos el MMF con la CyA, esta última fue más rápida, efectiva y logró unos porcentajes de mejoría del PASI más altos (45.7%, 60.2% y 60.5% a las 3, 8 y 16 semanas, respectivamente, para MMF y 89.7%, 95.3% y 95.3% respectivamente, en los mismos periodos para CyA). Las diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.037$  y  $p = 0.041$ , respectivamente) (Figura 10A y B).

La ciclosporina fue también más predecible en su acción dado que el porcentaje de mejoría durante las vistas de seguimiento mostraba un rango mucho mayor en el caso del mofetil micofenolato.

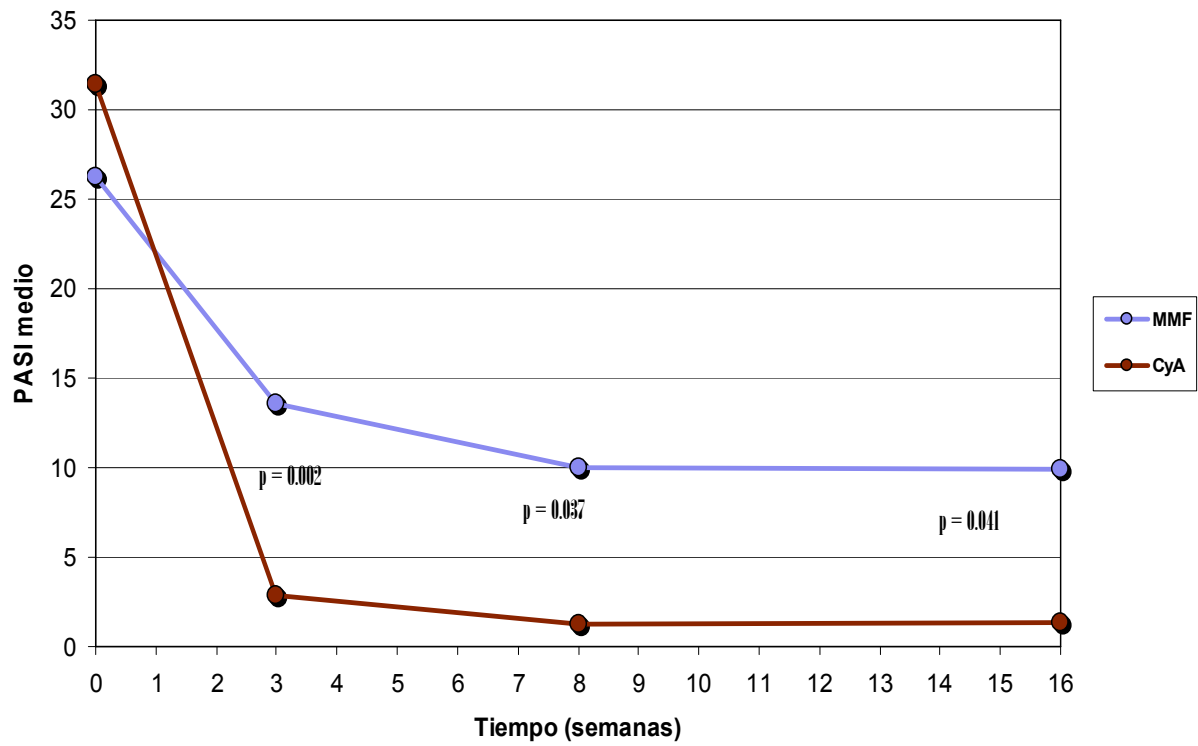
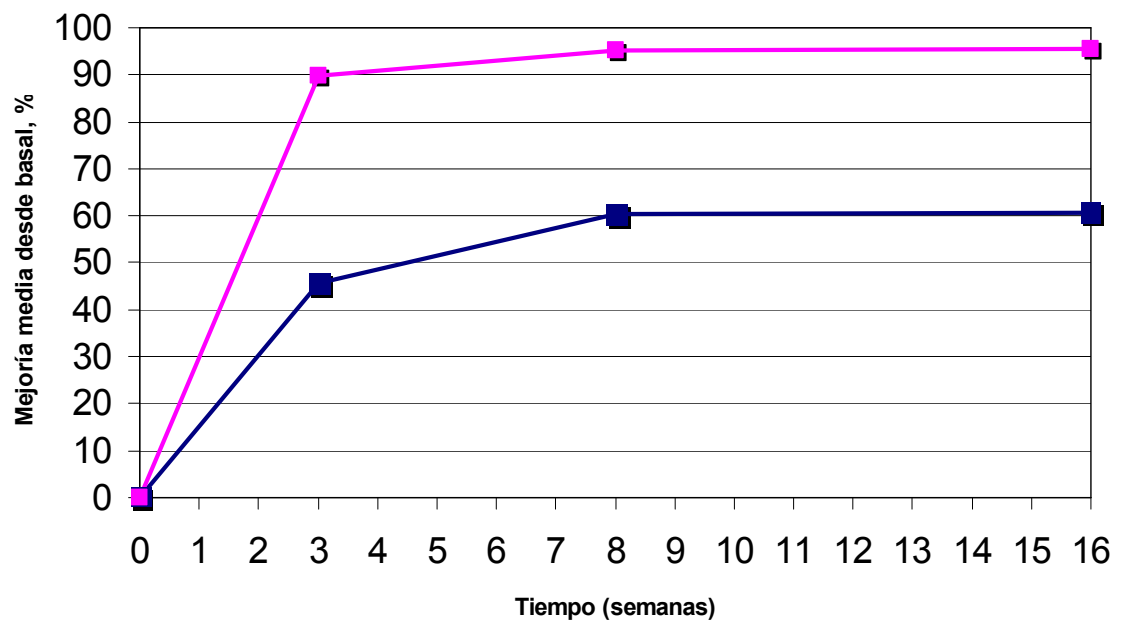


Figura 10A



Media del Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) (A) y media del porcentaje de mejoría del PASI respecto a basal (B) en pacientes con psoriasis tratados con mofetil micofenolato (MMF) y ciclosporina (CyA).

Figura 10B

Ambos fármacos fueron bien tolerados. Los efectos secundarios referidos por los pacientes durante el seguimiento se muestran en la Tabla 9. Alteraciones discretas como insomnio, síntomas gastrointestinales, palpitaciones o poliuria estuvieron presentes durante el tratamiento con MMF, pero no está claro si realmente estos efectos estuvieron relacionados con el tratamiento ya que habían sido observados por los pacientes de forma previa al inicio del tratamiento. Estos efectos secundarios no requirieron reducción de dosis o retirada del fármaco. Dos pacientes mujeres observaron hipertrichosis durante el tratamiento con CyA y otros dos pacientes tuvieron una elevación de creatinina en suero (pacientes 7 y 8, desde 1.0 y 1.1 mg / dL hasta 1.7 y 1.6 mg / dL, respectivamente) en sólo un análisis de sangre. Ninguno de ellos precisó la retirada del fármaco. No hubo cambios significativos en la tensión arterial.

## 9. DISCUSIÓN. VALORACIÓN GLOBAL

La monitorización terapéutica de fármacos es esencial para mantener la eficacia de muchos medicamentos inmunosupresores mientras que se minimiza su toxicidad y así realizar una terapia individualizada. Esto es particularmente cierto para la CyA. (52, 158, 159) La monitorización de la CyA ha sido establecida como parte de la rutina de tratamiento clínico para pacientes tras un transplante de órganos. La imposibilidad para definir la dosis óptima ha sido un problema relacionado con la monitorización de la CyA. La fórmula original mostró una gran variabilidad intra e interindividual y una baja biodisponibilidad. Con la introducción de la nueva formulación (Neoral), a igualdad de dosis se produjeron cambios farmacocinéticos: un aumento de un 61% en la concentración máxima del fármaco ( $C_{max}$ ) y un aumento del 32% en el área bajo la curva (AUC). Este cambio de formulación se tradujo en un aumento de la eficacia clínica a igualdad de dosis. (160) La formulación en microemulsión de la CyA (Neoral®) fue introducida para solucionar los problemas de absorción relacionados con la formulación original de CyA. A pesar de que la monitorización basada en el AUC<sub>0-12</sub> es el sistema más preciso para saber los niveles sanguíneos de CyA, representa un método caro y pesado ya que se necesitan un gran número de muestras. La gran variabilidad farmacocinética, farmacodinámica y farmacogenética entre individuos ha provocado la necesidad de utilizar la llamada *therapeutic drug monitoring* (monitorización terapéutica del fármaco). Se define como la medida e interpretación de la concentración de determinados fármacos en fluidos biológicos, cuyo objetivo final es la predicción de la respuesta farmacológica, y ello ha venido a convertirse en una parte fundamental de los protocolos de transplante. (161) El objetivo del médico es individualizar un tratamiento farmacológico de un paciente de tal forma



que se obtenga un balance ideal entre la eficacia terapéutica y la aparición de efectos secundarios. La monitorización terapéutica del fármaco suele utilizarse en fármacos que presentan un estrecho margen terapéutico y una gran variabilidad farmacocinética.

Recientemente, la investigación en farmacocinética en pacientes transplantados ha demostrado que la concentración de CyA a las 2 horas tras la administración del fármaco (C2) proporciona un único punto en el tiempo óptimo como marcador del AUC (51, 162) y, por lo tanto, es un indicador fiable para ajustar la dosis del fármaco. Por el contrario, las medidas convencionales de C0 parecen proporcionar una correlación muy pobre con el AUC<sub>0-4</sub> y no mide con precisión la exposición a CyA. Por lo tanto, la determinación de C2 simplifica la monitorización de CyA por su alto valor predictivo y por su fiabilidad clínica. (163, 164)

En la medicina de trasplantes, la base farmacocinética para utilizar C2 para monitorizar pacientes que reciben CyA ha demostrado ser un predictor más sensible de resultado que la monitorización basal. (50-55, 165) El manejo de dosis basado en C2 ha provocado una reducción en la incidencia de rechazo agudo y en las tasas de fallo de tratamiento, mejoría en el perfil de seguridad, detección de una sobredosificación de CyA, optimización de dosis y un mejor camino para individualizar el tratamiento en receptores tanto adultos como pediátricos de trasplantes renales, hepáticos, pulmonares y cardíacos. (158, 162, 166-173)

En estudio realizado en población pediátrica con trasplante renal en tratamiento con CyA se observó que los niveles de C2 se correlacionaban mejor con la dosis y con los niveles de creatinina que los niveles de C0. (174)

En cuanto a la psoriasis, la monitorización de CyA ha sido mucho menos estudiada. En los últimos años, Heydendael y cols han publicado una revisión

sistemática de la monitorización de CyA basada en la literatura computarizada y en la búsqueda manual en adultos con psoriasis en placas tratados con este fármaco. (49) En este estudio concluyen que la literatura no proporciona una respuesta definitiva acerca de si la monitorización de los niveles basales de CyA en pacientes con psoriasis debería ser una práctica habitual. Estos autores también presentan su propia experiencia en la medida de los niveles basales de CyA y consideran que no es necesaria la monitorización de los niveles basales (C0) durante un tratamiento a corto plazo con CyA a dosis de 3 mg / kg / día. Estos datos están de acuerdo con la Conferencia de Consenso en Dermatología que considera que la monitorización de los niveles basales (C0) de CyA no es necesaria en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel, siempre y cuando no existan medicamentos concomitantes con posible interacción con la CyA o casos con falta de respuesta. (175) En todos los estudios excepto uno (176) sobre la monitorización basal de CyA en psoriasis se utilizó la formulación original y no se demostró correlación con la eficacia clínica. (49, 176, 177) La monitorización no fue muy uniforme y fue determinada por diferentes ensayos que incluyeron un número muy variable de pacientes, dosis y duración del tratamiento. Nuestro estudio es el primero que monitoriza los niveles 2 horas después de la administración de la CyA (C2) en pacientes con psoriasis. Este estudio define el perfil farmacocinética de la CyA en pacientes con psoriasis basándose en la determinación de los niveles sanguíneos C0 y C2, y revelando que existe cierta variabilidad interindividual para las concentraciones C0, mucho menos pronunciada para C2. En relación con esto, ambas concentraciones mostraron una pequeña variabilidad intraindividual, sugiriendo que ambas, la monitorización de C0 y especialmente C2, son herramientas de trabajo útiles. El estudio de la

correlación entre los niveles de CyA y la efectividad ha demostrado que los niveles de C2, particularmente aquellos mayores de 1000 ng / kg, fueron útiles para monitorizar el descenso del PASI y la tasa de mejoría de la psoriasis en contraste con C0. La determinación de los niveles de C2 en la primera visita, a las 3 semanas, con pudo predecir de forma significativa el resultado de la enfermedad a las 8 o 16 semanas pero, sin embargo, lo que sí está claro es que si manifestó una tendencia. Por lo tanto, esta tendencia podría ser posiblemente confirmada con un mayor número de pacientes. Umezawa y cols (178) sugirieron que el nivel basal (C0) era la variable más útil en términos de conveniencia, coste e invasividad pero menos fiable que otras variables. El AUC<sub>0-4</sub> proporciona una indicación más fiable de la farmacocinética de la CyA, pero es menos práctica, más cara y más invasiva que la determinación del nivel basal C0 o de C2. Este autor concluye que la concentración en sangre de la CyA 2 horas después del tratamiento (C2) se correlaciona con AUC<sub>0-4</sub> mucho mejor que los niveles basales (C0), 1 hora, 3 horas o 4 horas después de la administración del fármaco (C1, C3 y C4, respectivamente). A causa de esto, se sugiere que C2 debería monitorizarse en pacientes tratados con la formulación en microemulsión de CyA en lugar de C0. Esta buena correlación entre C2 y AUC<sub>0-4</sub> se ha demostrado en trasplante renal, hepático, (179) cardíaco, (166) y pulmonar. (180) Mediante estudios farmacodinámicos se observó que la CyA alcanza sus mayores niveles en sangre durante las 4 horas después de su administración oral, mientras que después de las 8 horas de su administración la concentración se mantiene estable a niveles bajos. (181) Pese a que Mahalati y cols (182) observaron que el nivel de CyA en sangre a las 2 horas de su administración presentaba la correlación más

predictiva considerando una medida simple, sólo la combinación de 3 valores ( $C_0 + C_2 + C_3$ ) se relacionó más estrechamente con  $AUC_{0-4}$ . (183)

Mahalati y cols (182) encontraron que AUC, pero no  $C_0$ , era un elemento importante a la hora de predecir tanto el rechazo como la nefrotoxicidad en los pacientes con un trasplante renal de novo.

Por el contrario,  $C_0$  resultó más útil que la monitorización de  $C_2$  a la hora de determinar la correlación con la presencia de niveles patológicos de creatinina en suero. En una revisión de la literatura de pacientes con psoriasis tratados con CyA, los datos encontrados fueron controvertidos. Mientras que Lindholm y cols encontraron una correlación entre los niveles basales y la creatinina en suero, (184) Feutren y cols concluyeron que contrastando con las investigaciones en receptores de trasplantes, no se encontró un valor predictivo en los niveles basales para la presencia de nefrotoxicidad a corto plazo en pacientes con psoriasis. (177) En el medio de todo ello, Heydendael y cols publicaron que, a pesar que durante las primeras 8 semanas de tratamiento no encontraron a correlación entre ambas variables, se observó una correlación de 0.60 a las 12 semanas sugiriendo una tendencia. (49) El resto de estudios sobre monitorización de CyA no evaluaron su correlación con los niveles de creatinina en suero.

La determinación de  $C_2$  de encuentra validada para su uso en pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco. (158)

En relación con estos datos, en un estudio realizado por Hashizume y cols, (185) parece haber una mejor respuesta a CyA microemulsión a corto plazo y dosis bajas (1.5-3.0 mg / kg / día) cuando el fármaco es administrado antes de las comidas en comparación con después de las comidas en pacientes con psoriasis moderada-grave. Esto es debido a que CyA microemulsión administrada antes de

las comidas produce mayores niveles de concentración de CyA (ambos niveles sanguíneos de CyA C0 y C2) que CyA microemulsión administrada después de las comidas.

En relación a la patología dermatológica, C0 no parece relacionarse con la eficacia de la CyA en determinadas enfermedades como lupus eritematoso, dermatitis atópica, púrpura trombocitopénica idiopática, dermatopolimiositis o cardiomiopatía. (186)

Por tanto, serían necesarios más estudios para determinar los niveles óptimos de C0 y C2 en el manejo de estos pacientes.

Se están empezando a utilizar nuevos métodos para calcular los niveles C0 y C2 de CyA, concretamente mediante el aparato RXL Dimension (tecnologías ACMIA) que diferencia rangos de CyA entre 25 y 500 ng / mL para C0 y entre 350 y 2000 ng / mL para C2. La imprecisión se calcula que es menor de un 10%, aceptable para su uso clínico rutinario, y presenta la ventaja de realizar los análisis sobre sangre completa. (187) Este método ofrece ventajas frente a los métodos que son considerados de referencia como son el HPLC o el LC-MS, que son métodos laboriosos y que requieren un gran consumo de tiempo.

En algún estudio llevado a cabo por Trocoso y cols (188) se ha observado incluso que la utilización de un AUC<sub>1-6</sub> abreviado que sólo considerara C1, C2 y C6 podría ser más valioso que la mera utilización de C2 en la determinación del riesgo de rechazo agudo en transplante renal en pacientes tratados con CyA. En este caso, C1 y C2 determinaban la absorción del fármaco y C6 determinaba la tasa de aclaramiento de la CyA. Por el contrario, en pacientes con transplante cardiaco, Puehler y cols (189) observaron que C2 era un buen parámetro para individualizar el tratamiento inmunosupresor con reducción de la toxicidad por CyA al disminuir

el rechazo agudo, un menor número de infecciones por CMV y una excelente tasa de supervivencia.

Algunos autores están empezando a considerar la determinación de CyA intracelular como un mejor marcador de la posibilidad de rechazo en trasplante renal o incluso la determinación intracelular de linfocitos T para el mismo fin. (190) Esta última determinación podría ser utilizada en la monitorización de múltiples fármacos inmunosupresores.

En el segundo estudio de esta serie de cinco hemos podido comprobar que MMF es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la psoriasis grave de larga duración y, en algunos casos, ha presentado resistencia a otros tratamientos inmunosupresores. Estos resultados están de acuerdo con otros autores (61, 106-110) que también han reflejado en sus estudios la rapidez de acción de este fármaco. (61, 107-110) Sin embargo, algunos estudios han mostrado sus dudas acerca del beneficio del MMF en pacientes con formas más severas de psoriasis. (109, 114) Por el contrario, existe unanimidad en los diferentes estudios en cuanto a que MMF presenta una gran tolerabilidad, y que presenta efectos secundarios en su mayor parte leves y autolimitados, principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia) y hematológicos (principalmente leucopenia), y que son generalmente observados en pacientes que reciben más de 2 g / día o que están recibiendo simultáneamente otros fármacos inmunosupresores, como en los receptores de trasplantes.

Hasta lo que tenemos entendido, este segundo estudio es el primero de monitorización del perfil farmacocinético del MPA en pacientes con psoriasis que

están siendo tratados con MMF. Se observó una gran variabilidad intra e interindividual tanto para C0 como para C1 (tercer estudio) que puede ser explicada por el comportamiento farmacocinético variable del MMF en términos de biodisponibilidad oral, unión a proteínas y excreción. (191) Debido a esta variabilidad, sería beneficiosa la monitorización de las concentraciones de MPA tal y como se ha realizado en receptores de trasplante renal. (157, 192, 193) En nuestros pacientes, no se observaron alteraciones de la función renal y/o hepática, hipoalbuminemia o cambios en la mediación sistémica concomitante que pudieran explicar tales diferencias. Más relevante es el hecho de que los niveles plasmáticos basales de MPA parecen no correlacionarse con la eficacia o seguridad del fármaco. En algunos pacientes, niveles bajos de MPA coinciden con una marcada mejoría en las lesiones de psoriasis y en otros no. Los niveles plasmáticos C0 y C1 de MPA parecen no correlacionarse en gran medida ni con la efectividad del fármaco, el peso de los pacientes o la dosis total del fármaco. En diversos estudios (194, 195) se ha observado que C0 no parece relacionarse con la eficacia clínica (evitar rechazo del trasplante) en pacientes sometidos a trasplante renal.

Estos hechos podrían ser explicados por las limitaciones del dispositivo EMIT para MPA o la selección del momento de extracción del plasma. Desafortunadamente, el dispositivo EMIT detecta no sólo la fracción activa libre de MPA (2-3%) y el metabolito activo menor M-2 (acilglucurónido), si no también el MPA farmacológicamente inactivo unido a proteínas que constituye el 97% del total de MPA. (196) Así, los resultados podrían estar sujetos a una interpretación errónea. Además, el análisis de los niveles basales de MPA (C0) no es probablemente el más adecuado. Indudablemente, la monitorización del AUC<sub>0-12</sub> es el sistema

óptimo para investigar las concentraciones de MPA en plasma. Se ha visto que el área bajo la curva concentración-tiempo de MPA es el mejor predictor de la prevención del rechazo del trasplante renal en pacientes tratados con MMF, pero tiene el inconveniente del coste y del número de muestras sanguíneas requeridas (6-8 muestras). Por ello, ésta es la razón por la cual diferentes estrategias de recogida única de muestras han sido utilizadas para demostrar que son una estimación efectiva del AUC. (197-199) Las investigaciones actuales se están centrando en la determinación del tiempo de muestreo más óptimo para la monitorización terapéutica del MPA. Utilizando los datos del área bajo la curva se podría optimizar la efectividad del tratamiento de forma más eficaz que utilizando dosis fijas. De hecho, varios estudios han demostrado la relación entre la incidencia del rechazo agudo en receptores de trasplante renal y cardíaco y la concentración AUC de MPA. (155-157) Sin embargo, dado que el tiempo de concentración máxima en plasma de MPA después de una dosis única de MMF oral en sujetos sanos o en receptores de trasplante renal o pulmonar es alrededor de 1 hora, (191, 200, 201) la determinación de los niveles de MPA en este momento podría superar estas dificultades de forma similar que ocurre con C2 en el caso de la CyA. Una relación inversa entre el AUC y la aparición de rechazo agudo fue demostrada por primera vez en pacientes a los que se les había administrado 0.5-2 g, dos veces al día y posteriormente fue confirmado en una cohorte de pacientes a los que se les administró 1g, dos veces al día. (202, 203)



Por lo tanto, serían necesarios estudios con una muestra mayor de pacientes para llegar a conclusiones más precisas en cuanto a la monitorización de tratamiento con MMF en pacientes con psoriasis. A pesar de todo ello, el MMF ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la psoriasis.

Por otra parte, existe una correlación entre la toxicidad y los niveles plasmáticos de MPA. (204) Éste y otros datos reclaman la necesidad de una monitorización clínica farmacocinética de MPA en los pacientes receptores de transplante y esto podría contribuir a un mejor manejo de los receptores de trasplantes con el objetivo de optimizar las dosis del fármaco y limitar el riesgo de toxicidad por MMF. (205)

Dado que, como hemos visto previamente, el tiempo de concentración máxima en plasma de MPA después de una dosis única de MMF oral en sujetos sanos o en receptores de transplante renal o pulmonar es alrededor de 1 hora, en nuestro tercer estudio decidimos realizar un estudio con una muestra limitada que incluía muestras basales y en C1. Nuestro estudio ha permitido investigar los niveles plasmáticos C0 y particularmente C1 en pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con MMF.

Sin embargo, el hallazgo de que los niveles medios más altos detectados de MPA C1 fueron observados en los dos pacientes con la tasa de mayor mejoría del PASI sugiere que la monitorización de C1 podría ser útil en algunos casos individuales.

Por normal general, la utilización de una estrategia de muestras limitadas para MPA (por ejemplo a los 40, 75, 120 y 240 minutos tras la administración del fármaco) parece correlacionarse mejor que C0 con  $AUC_{0-12}$  en pacientes sometidos a transplante renal. (206, 207) Parece ser esta la tendencia actual, a utilizar una estrategia de muestras limitadas en lugar de utilizar sólo una medición

única como C0. (208) Algunos autores sólo recomiendan este tipo de estrategias para pacientes con sospecha de toxicidad o en riesgo de rechazo de órganos. (209)

En un estudio realizado con pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con MMF, Neumann y cols (210) observaron que los pacientes con niveles más altos de  $C_{12h}$  se asociaban con una mejor protección frente a recurrencias de las distintas enfermedades (vasculitis, lupus eritematoso). Estos autores no encontraron relación entre la dosis administrada de MMF y el número de recurrencias.

Existen puntos cada vez más evidentes que consideran la psoriasis como una enfermedad mediada inmunológicamente y que implica a linfocitos T activados y éstos, directa o indirectamente, estimulan la proliferación de queratinocitos mediante la producción de citoquinas. Se cree que la migración de estos linfocitos está desencadenada por diferentes quimioatrayentes. (1) La base para el uso del MMF en el tratamiento de la psoriasis es que este fármaco puede inhibir la proliferación y la activación de los linfocitos T, puede inducir apoptosis de linfocitos T activados, y posiblemente como resultado esté la eliminación de clones de células T específicos de antígeno. Este fármaco también puede impedir la glicosilación de las proteínas de membrana de linfocitos y monocitos implicadas en la adhesión intercelular a células endoteliales activadas por citoquinas, y así inhibir el reclutamiento de células hacia los lugares de inflamación. (146, 211, 212) Sin embargo, estos efectos beneficiosos podrían estar oscurecidos por la aparición de una potencial evidencia clínica de inmunosupresión, particularmente

infecciones y tumores. De hecho, se ha observado una incidencia mayor de infecciones bacterianas y virales asociadas a la administración de MMF en estudios previos de transplante donde los pacientes estaban recibiendo más de 2 g de MMF o estaban en tratamiento simultáneamente con otros agentes inmunosupresores. (140, 146-148) Por otra parte, datos comunes de otros estudios que examinaban la prevención del rechazo agudo renal heterólogo, indican que la monoterapia con MMF no lleva a un aumento significativo del riesgo de cáncer; sin embargo, el riesgo de desarrollo de cáncer está aumentado (149) cuando se usa en combinación con otros inmunosupresores. Afortunadamente, MMF no ha demostrado una clara evidencia clínica de un aumento en el riesgo de infecciones o carcinogénesis en pacientes con psoriasis, a pesar de que los resultados son preliminares y están todavía siendo investigados. Todas estas razones justifican una investigación de la influencia del MMF en la población inmune.

En el cuarto de los estudios, hemos intentado evaluar la modulación de las poblaciones leucocitarias en sangre periférica llevadas a cabo por el MMF en pacientes con psoriasis. En una revisión de la literatura, hemos encontrado pocos artículos que examinen el efecto del MMF en estas poblaciones, y ninguno en psoriasis. Además, los resultados son muy variables y en ocasiones contradictorios. Neuber y cols estudiaron 10 pacientes con dermatitis atópica grave tratados con MMF oral 1 g / día durante 12 semanas. No encontraron cambios significativos en el número de leucocitos, neutrófilos y linfocitos (ni en los linfocitos B ni en los T) excepto por un moderado descenso en las células T activadas (HLA DR +). (94) Mathieu y cols estudiaron el efecto del MMF en los linfocitos CD2+, CD4+ y CD8+ en sangre periférica en los receptores de un

transplante cardiaco durante el primer mes postcirugía, y no observaron tampoco diferencias significativas en estos subgrupos linfocitarios. (213) Gaubitz y cols observaron que los pacientes con lupus tratados con MMF no presentaban cambios significativos en los linfocitos CD3+, CD4+, CD8+ y el número absoluto de linfocitos a los 6 meses. Sólo el número medio de linfocitos natural killer se redujo significativamente. (214) En cuanto a los receptores de transplante renal en tratamiento con MMF, hemos encontrado los resultados más contradictorios: mientras que Francois y cols demostraron un aumento significativo en el número de células CD8+, lo que llevó a un descenso en el cociente CD4/CD8 y a un aumento en el número de células CD19+, (215) Bravo y cols observaron una reducción significativa de células CD19+ tras 3 meses, y un consiguiente y progresivo descenso en todos los subgrupos linfocitarios en sangre periférica (número absoluto linfocitos, número linfocitos CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) a los 6 meses del transplante. El cociente CD4/CD8 aumentó gradualmente en estos pacientes. Estos resultados se contradicen con otros estudios, considerando el hecho de que al menos un seguimiento de 6 meses es necesario para detectar cambios en las poblaciones linfocitarias lo que sugiere un efecto acumulativo. (216)

Nuestros resultados son similares a los publicados por Francois y cols. (215) Observamos un aumento en el número de monocitos, especialmente linfocitos, incluyendo el número total de células T (CD3+), células B (CD19+) y células NK (CD56+CD3-); sin embargo, se observaron cambios en las medias de los subgrupos de células T. Este descenso en la población de células CD4+ y el aumento en las células CD8+ resultó en un descenso en el cociente CD4/CD8. También encontramos un aumento en las poblaciones de células T citotóxicas en

oposición a un menor número de células T de memoria y otras células T efectoras. La mayor parte de estos cambios resultaron más evidentes a las 8 semanas, y posteriormente se corrigieron parcialmente a las 16 semanas. El hecho de que este comportamiento fuera observado en la gran mayoría de las variables sugiere un efecto compensador hasta que la normalización tuviera lugar. Nosotros consideramos que estos cambios no se corresponden con la evolución inmunológica natural de la psoriasis. Es también interesante el caso de uno de nuestros pacientes con un síndrome linfoproliferativo crónico de células T. A pesar de que la ciclosporina a largo plazo, tacrólimus y otros fármacos inmunosupresores mantienen un riesgo aumentado de desarrollar linfomas en transplantados, (217) este hecho no está claro para el MMF, y mucho menos en una población inmunocompetente como son los pacientes con psoriasis. Una publicación del Estudio de Transplante Renal de Norteamérica concluyó que en pacientes pediátricos con transplante renal, una terapia combinada de tacrólimus y MMF no estaba asociada con ningún aumento en alteraciones linfoproliferativas post-transplante. (218) Éste es precisamente el caso de la última paciente de nuestro cuarto estudio, cuya población patológica no se expandió a pesar del tratamiento con MMF.

En un estudio similar al nuestro, Larsen y cols (219) observó cambios en las subpoblaciones circulantes de linfocitos T tras la administración de alefacept durante 12 semanas. Estos autores pudieron comprobar una reducción estadísticamente significativa en el número total de células T de memoria (CD45RA- CD27+) y efectoras (CD45RA- CD27- o CD45RA + CD27-), incluyendo células T CD4 + y CD8+ que expresan CD161. También pudieron observar una reducción en las células *Natural Killer*. Todas las poblaciones afectadas se

caracterizaban por una alta expresión de CD2. Todo esto nos lleva a pensar que muchos de los tratamientos que se utilizan en el manejo de la psoriasis presentan alguna acción a nivel inmunológico. Con lo cual sería aconsejable el estudio pormenorizado de las poblaciones linfocitarias para poder optimizar los tratamientos cada vez más.

En un estudio realizado sobre pacientes con trasplante renal en tratamiento con CyA y tacrolimus, Calvo-Turrubianes y cols (206) observaron en 6 pacientes que no existían diferencias en cuanto a poblaciones de células T reguladoras CD4+CD25<sup>high</sup> o CD4+Foxp3+.

En el último de nuestros estudios, tanto MMF como CyA han demostrado su efectividad en la psoriasis moderada-severa. En una revisión de la literatura, no hemos encontrado ningún estudio que comparara MMF y CyA en el tratamiento de la psoriasis. Existe sólo un estudio, llevado a cabo por Davidson y cols, (114) en el que se relacionan ambos fármacos pero, sin embargo, el diseño del estudio no contemplaba establecer una comparación entre ambos. En este estudio, ocho pacientes con psoriasis grave en tratamiento con CyA durante largo tiempo, cambiaron su tratamiento por MMF debido a nefrotoxicidad en siete de los casos y a hipertensión arterial y falta de eficacia en el octavo caso. En cinco pacientes, el control de la psoriasis se deterioró significativamente y en tres pacientes, el control de la psoriasis se deterioró ligeramente. La función renal mejoró en todos los pacientes con nefrotoxicidad inducida por CyA.

Hasta lo que nosotros sabemos, nuestro quinto estudio el primero que compara MMF y CyA en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada-grave. No existen guías aceptadas unánimemente para la CyA y no existen guías para el MMF que determinen la dosis inicial de ambos fármacos en el tratamiento de la psoriasis. Nosotros decidimos utilizar como dosis inicial 30 mg / kg / día para el MMF y 4 mg / kg / día para la CyA, ya que estas dosis son las que habitualmente se utilizan en muchos de los estudios llevados a cabo con estos fármacos. Además, la dosis de CyA está incluida en el rango recomendado por algunas guías terapéuticas (220) y es la que nosotros utilizamos habitualmente en nuestra práctica diaria.

En ambos grupos, las puntuaciones del PASI comenzaron a descender una vez que el tratamiento comenzó. Encontramos que la CyA resultó ser un fármaco muy rápido en obtener un efecto sobre las placas de psoriasis, un hecho repetidamente demostrado en la literatura y también resultó ser un fármaco más rápido que el MMF en alcanzar el máximo beneficio en la enfermedad (3 semanas para la CyA y de 5 a 10 semanas para el MMF). La CyA resultó más efectiva que el MMF con diferencias estadísticamente significativas, alcanzando un mayor número de remisiones completas y unos mejores porcentajes de mejoría del PASI respecto a basal. De forma similar, CyA también fue más predecible en su acción que el MMF ya que el porcentaje de mejoría durante las visitas de seguimiento tuvo un rango mucho mayor para el MMF que para la CyA (19-97% para el MMF y 74-100% para la CyA a las 8 semanas).

En conjunto, la tolerabilidad para ambos fármacos fue buena. Ninguno de los pacientes de ambos grupos tuvo que suspender el tratamiento a causa de algún efecto secundario. De forma significativa, dos pacientes en tratamiento con CyA

mostraron un aumento en los niveles de creatinina. Afortunadamente, estos dos pacientes habían alcanzado una remisión completa y, por tanto, el fármaco fue retirado al final del estudio, con lo que los valores retornaron a la normalidad una vez que el tratamiento fue suspendido.

La toxicidad que presenta el MMF no es sinérgica con la que presenta la CyA, de tal forma que existe algún estudio publicado en la literatura en el que plantean la posibilidad de combinar MMF con CyA en el caso de falta de respuesta o en el caso de que sea necesario disminuir las dosis de CyA para evitar la nefrotoxicidad. (221)



## **10. CONCLUSIONES**

1. Los niveles sanguíneos C2 de ciclosporina se correlacionan con la efectividad y la elevación de la creatinina en pacientes con psoriasis tratados con CyA. Por ello, la monitorización terapéutica de la CyA en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con este fármaco debe ser incluida entre las medidas de seguimiento. La monitorización de C2 resultó un indicador de efectividad y seguridad más fiable que C0.
2. La monitorización de los niveles plasmáticos basales C0 de ácido micofenólico a través de enzimoimmunoanálisis no se correlacionan con la eficacia o toxicidad del mofetil micofenolato en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, representa una medida útil para determinar el grado de cumplimiento terapéutico.
3. Los niveles de C0 y C1 de ácido micofenólico presentan una gran variabilidad inter- e intraindividual. Aunque los niveles C1 no se correlacionan estrechamente con la efectividad del mofetil micofenolato, la observación de que los niveles más elevados de MPA C1 se han detectado en los dos pacientes con porcentajes más elevados de mejoría del PASI sugiere que la monitorización C1 pudiera ser útil en algunos casos.
4. El mofetil micofenolato es capaz de modificar las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica de pacientes con psoriasis, sin que este hecho se correlacione con una incidencia más elevada de infecciones o deterioro de poblaciones linfocitarias patológicas.
5. La ciclosporina es más efectiva, rápida y predecible en su acción que el mofetil micofenolato en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada-grave. Ambos fármacos son bien tolerados en periodos cortos de tratamiento.

MMF puede representar una buena alternativa en el tratamiento de la psoriasis en aquellos pacientes que no pueden tomar CyA por contraindicación o toxicidad. MMF podría ser incluido en los principios de terapia rotacional para reducir el riesgo de efectos acumulativos.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Van de Kerkhof PCM. Textbook of psoriasis. 2º ed. Blackwell Publishing Ltd. Oxford 2003
2. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-44.
3. Rapp SR, Felman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-7.
4. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-4.
5. Gelfand JM, Felman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-8.
6. Jobling R, Naldi L. Assessing the impact of psoriasis and the prevalence of qualitative research. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1438-40.
7. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but no more general aspects of patient's well-being. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1219-26.
8. Schmid-Ott G, Kunsebeck HW, Pager B, et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychological consequences in men and women. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 27-32.
9. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.

10. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61.
11. Aaronson DS, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. *Dermatol Clin* 2004; 22: 379-88.
12. Smith CH, Anstey AV, Barrer JNWN, et al. British Association of Dermatologist guidelines for use of biological interventions in psoriasis. 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
13. Berth-Jones J. The use of cyclosporine in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 258-77.
14. Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (suppl 2): 26-46.
15. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555.
16. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BA, et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1-16.
17. Elgart G, Stover P, Larson K, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: results in seven patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 83-6.
18. Erkkö P, Granlund H, Remitz A, et al. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 997-1004.
19. Suss R, al-Ayoubi M, Ruzicka T. Cyclosporine therapy in Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 101-2.

20. Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, et al. Treatment of severe lichen planus with ciclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 64-8.
21. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, et al. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 239-43.
22. Mobini N, Padilla T Jr, Ahmed AR. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 264-6.
23. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, et al. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 752-7.
24. Engineer L, Ahmed AR. Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 818-28.
25. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologus serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 285-90.
26. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francio DM, et al. Randomized doubleblind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
27. Griffiths CEM, Powles AV, McFadden J, et al. Long-term cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 253-60.
28. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral): a multicenter study. *Br J Dermatol* 1997; 136: 527-30.

29. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PMM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 943-9.
30. Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomised study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 283-91.
31. Ho VC, Griffiths CEM, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 643-51.
32. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4: 40.
33. Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20: 239-50.
34. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporine A microemulsion for psoriasis, June 1996. *Br J Dermatol* 1996; 135 (Suppl 48): 5-8.
35. Ellis CN, Fradin MS, Hamilton TA, et al. Duration of remission during maintenance ciclosporine therapy for psoriasis. Relationship to maintenance dose and degree of improvement during initial therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 791-5.
36. Koo J for the OLP302 Study Group. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporine, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88-95.

37. Daudén E, Vanaclocha F, Puig L, et al. Safety of cyclosporine in patients with psoriasis. 9<sup>th</sup> International Psoriasis Symposium, New York, June 17-22, 2003.
38. Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 119-37.
39. Dieperink H, Starklint H, Kemp E, Leyssac PP. Comparative pathophysiology and histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988; 20 (3 Suppl. 3): 785-91.
40. Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity: implications for dermatology. *Int J Dermatol* 1997; 36 (Suppl 1): 11-4.
41. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 623-9.
42. Kaoukhov A, Paul C, Lahfa M, et al. Renal function during long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 180-3.
43. Mihatsch MJ, Wolff K. A consensus report: cyclosporine A therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 122 (Suppl. 26): 1-3.
44. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1992; 326: 1654-60.
45. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporine for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 111-4.
46. Powles AV, Baker BS, Valdimarsson H, et al. Four years of experience with cyclosporine A for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 36 (Suppl.): 13-9.

47. Shupack J, Abel E, Bauer E, et al. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 423-32.
48. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150: S1-S10.
49. Heydendaal VM, Spuls PI, Ten Berge IJ, et al. Cyclosporin trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systematic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002; 147: 122-9.
50. Levy GA, Burra P, Cavallari A, et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on two-hour post dose levels (C2). *Transplantation* 2002; 73: 953-9.
51. International Neoral Renal Transplantation Study Group. Cyclosporine microemulsion (Neoral) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first three months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 148-56.
52. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002; 24: 330-50.
53. Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2003; 76: 903-8.
54. Citterio F, Scata MC, Pozzetto U, et al. Long-term predictive value of cyclosporine microemulsion C2 level for chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2003; 35: 2894-8.



55. Cantarovich M, Gianetti N, Cecere R. Impact of cyclosporine 2-h level and mycophenolate mofetil dose on clinical outcomes in the novo heart transplant patients receiving anti-thymocyte globulin induction. *Clin Transplant* 2003; 17: 144-50.
56. Bickle KM, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1861-70.
57. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 957-60.
58. Kirtschig G, Nonhlanhla PK. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 319-26.
59. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 159-64.
60. Bohm M, Beissert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349: 541.
61. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265-8.
62. Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 724-5.

63. Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J, Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 256-9.
64. Powell AM, Albert S, Al Fares S, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149: 138-45.
65. Sarma N, Ghosh S. Mycophenolate mofetil as adjuvant in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 348-50.
66. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447-54.
67. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1536-42.
68. Tran MM, Anhalt GJ, Barrett T, Cohen BA. Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 919-25.
69. Kawashita MY, Tsai K, Aoki V, et al. Mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy for classic and endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol* 2005; 32: 574-80.
70. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142-4.
71. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlberk G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174-8.

72. Hanjani NM, Nousari CH. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2006; 138: 1616-8.
73. Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado MJ, et al. Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 393-6.
74. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005; 14 (Suppl 1): S9-11.
75. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, et al. Mycophenoalte mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41: 876-82.
76. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 329-37.
77. Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235-6.
78. Dooley MA. Mycophenolate mofetil: what role in the treatment of lupus? *Lupus* 2006; 15: 179-82.
79. Callen JP, Edge JC, Outland JD, Dempsey JR. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 65-9.
80. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 386-9.

81. Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology* 2001; 202: 341-3.
82. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1542-5.
83. Baudard M, Vincent A, Moreau P, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 287-95.
84. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft- versus-host disease. *Int J Hematol* 2006; 83: 80-5.
85. Hambach L, Stadler M, Dammann E, et al. Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogenic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 903-6.
86. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Response to mycophenolate mofetil therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2003; 88: 837-9.
87. Baron F, Sandmier BM, Storer BE, et al. Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1041-8.
88. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogenic

- hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 495-505.
89. Voglesang GB, Arai S. Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1255-62.
90. Dorak CC, Callard E, Agarwal R. Use of intravenous mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient with an allergic reaction to cyclosporine and tacrolimus. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 253-4.
91. Mori M, Muroi K, Matsuyama T, et al. Benefits of mycophenolate mofetil for refractory graft-versus-host disease. *Rinsho Ketsueki* 2007; 48: 624-31.
92. Benez A, Fierlberck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 144: 638-9.
93. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, et al. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 870-3.
94. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 385-91.
95. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 23-7.
96. Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol* 2003; 21: 225-40.
97. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 127-32.

98. Pickenacker A, Luger TA, Schwarz T. Dyshidrotic eczema treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1998; 134: 378-9.
99. Semhoun-Ducloux D, Miquet JP. Mycophenolate mofetil-induced dyshidrotic eczema. *Ann Intern Med* 2000; 132: 417.
100. Miehsler W, Reinisch W, Moser G, et al. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 782-7.
101. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P, et al. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1365-9.
102. Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporine treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1997; 350: 1748.
103. Lee MR, Cooper AJ. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 303-7.
104. Nousari H, Petri D. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1509-11.
105. Daniels NH, Callen JP. Mycophenolate mofetil is an effective treatment for peristomal pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1427-9.
106. Geilen CC, Tebbe B, García-Bartels C, et al. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998; 138: 1101-2.
107. Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, et al. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998; 138: 179-81.

108. Tong DW, Walder BK. Widespread plaque psoriasis responsive to mycophenolate mofetil. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 135–7.
109. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 835–7.
110. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144: 583–6.
111. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, et al. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mophetil in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 132-5.
112. Marinari R, Fleischmajer R, Schragger AH, Rosenthal AL. Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: long-term administration. *Arch Dermatol* 1977; 113: 930-2.
113. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC, et al. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 537-42.
114. Davison SC, Morris-Jones R, Powles AV, Fry L. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 405–7.
115. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz F, Ho V. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center prospective open-label clinical trial. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 193-7.
116. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, et al. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2009 ;60 :183-99.

117. Alsberg CL, Black OF. Contribution to the study of maize deterioration; biochemical and toxicological investigations of *Penicillium puberulum* and *Penicillium stoloniferum*. Bull Burl Anim Ind US Dept Agr 1913; 270: 1-47.
118. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clin Pharmacokinet 1998; 34: 429-55.
119. Mydlarski PR. Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspective. Skin Therapy Lett 2005; 10: 1-6.
120. Ransom JT. Mechanism of action of mycophenolate mofetil. Ther Drug Monit 1995; 17: 681-4.
121. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000; 47: 85-118.
122. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. Transplant Proc 2002; 34: 2863-6.
123. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). Clin Transplant 1996; 10 (1 Pt 2): 77-84.
124. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side-effects, and potential uses. J Am Acad Dermatol 2002; 20: 505-14.
125. PDR Electronic Library. Mycophenolate mofetil (CellCept) product information [CD-ROM]. Nutley, NJ: Roche Laboratories; 1995.
126. Garrigue V, Canet S, Dereure O, et al. Oral ulcerations in renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? Transplantation 2001; 72: 968-9.



127. Apostolu T, Tsagalis G. Mycophenolate mofetil and oral ulcerations. *Transplantation* 2003; 77: 1911-2.
128. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 1999; 67: 707-12.
129. Kim HC, Park SB. Mycophenolate mofetil-induced ischemic colitis. *Transplantation Proc* 2000; 32: 1896-7.
130. Szyper-Kravitz M, Sheinberg P, Sidi Y, et al. Hypersensitivity to mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: diagnostic measures and successful desensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 334-6.
131. Rault R. Mycophenolate-associated onycholysis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 921-2.
132. Hantash B, Fiorentino D. Liver enzyme abnormalities in patients with atopic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2006; 142: 109-10.
133. Chueh SC, Huang CY, Lai MK. Mycophenolate mofetil-induced hyperbilirubinemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1901-2.
134. Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E, et al. Reproducible erythroid aplasia causes by mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 195-7.
135. Gross DC, Sasaki TM, Buick MK, Light JA. Acute respiratory failure and pulmonary fibrosis secondary to administration of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1997; 64: 1607-9.

136. Shrestha NK, Mossad SB, Braun W. Pneumonitis associated with the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2003; 75: 1762.
137. Piccoli GB, Rossetti M, Guarena C, et al. Myalgia: an uncommon or underestimated side effect of mycophenolate mofetil after transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1940-2.
138. Powell AM, Albert S, Fares SA, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149: 138-45.
139. Maes B, Oellerich M, Ceuppens JL, et al. A new acute inflammatory syndrome related to the introduction of mycophenolate mofetil in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 923-6.
140. Frieling U, Luger TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 562-70.
141. Menon K, Shupack JL. Mycophenolate mofetil in dermatology. *Contemporary dermatology*. 2003; 1: 1-7.
142. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, et al. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14: 136-8.
143. Birgersson LE. Change in CellCept label for pregnancy outcomes – dear healthcare professional letter. Nutley, NJ: Roche Pharmaceuticals. Available at: <http://www.rocheusa.com/products/cellcept>. Accessed June 6, 2008.
144. Satchell AC, Barnetson R. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol* 2000; 143: 202-3.

145. Arash A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol* 2003; 21: 225-40.
146. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996; 348: 1357-9.
147. Sollinger HW, Belzer F, Deierhol MH, et al. RS-61443 (mycophenolate mofetil). A multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann Surg* 1992; 216: 513-9.
148. Kitchin J, Pomeranz M, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 445-9.
149. Behrend M, Kolditz M, Kliem V, et al. Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 834-5.
150. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1186-91.
151. Lynch WS, Roenigk HH. Mycophenolic acid for psoriasis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1203-8.
152. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, et al. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639-41.
153. Flechner SM, Goldfarb DA, Fairchild R, et al. A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. *Transplantation*. 2000; 69:2374-81.

154. Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol* 2008;7:741-8.
155. DeNofrio D, Loh E, Kao A, et al. Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1071-6.
156. Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P, et al. A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. *Clin Biochem* 2001; 34: 77-81.
157. Kuriata-Kordek M, Boratynska M, Klinger M, et al. The efficacy of mycophenolate mofetil treatment in the prevention of acute renal transplantation is related to plasma level of mycophenolic acid. *Transplant Proc* 2002; 34: 2985-7.
158. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl): S420-5.
159. Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Supp): S396-403.
160. Erkkö P, Granlund H, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin A pharmacokinetics of a new microemulsion formulation and standard oral preparation in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 82-8.
161. Wallemacq PE. Therapeutic monitoring of immunosuppressant drugs. Where are we? *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1204-11.

162. Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral®) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 282-8.
163. David-Neto E, Araujo LM, Brito ZM, et al. Sampling strategy to calculate the cyclosporin-A area under the time-concentration curve. *Am J Transplant* 2002; 2: 546-50.
164. Midtvedt K. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl): S430-3.
165. Dunn S, Falkenstein K, Cooney G. Neoral C2 monitoring in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3094-8.
166. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998; 12: 243-9.
167. Mahalati K, Belitsky P, West K, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828-33.
168. Pescovitz MD, Barbeito R. Two-hour post-dose cyclosporine level is a better predictor than trough level of acute rejection of renal allografts. *Clin Transplant* 2002; 16: 378-82.
169. Shapiro R, Waissman I, Mor E, et al. Neoral dose monitoring using 2-hour cyclosporine post-dose levels in stable children with liver transplants: improvement in renal function. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 450-3.

170. Midtvedt K, Fauchald P, Bergan S, et al. C2 monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 2003; 76: 1236-8.
171. Knoop C, Vervier I, Thiry P, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dose monitoring after lung transplantation: comparison between cystic fibrosis and other conditions. *Transplantation* 2003; 76: 683-8.
172. Arizon JM, Aumente MD, Cardenas M, et al. New strategies of cyclosporine monitoring in Herat transplantation: inicial results. *Transplant proc* 2003; 35: 1984-7.
173. Pascual J, Marcen R, Burgos FJ, et al. Spanish experience with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl): S117-9.
174. Kalyoncu M, Topaloglu R, Bayrakci U, et al. Cyclosporine drug monitoring with C0 and C2 concentrations in children with stable renal allograft function. *Pediatr Transplant* 2006;10:168-71.
175. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-75.
176. Van Joost T, Bos JD, Heule F, Meinardi MM. Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 183-90.
177. Feutren G, Miller C. Low predictive value of cyclosporine level for efficacy or renal dysfunction in psoriasis and idiopathic nephrotic syndrome. *Transplant Proc* 1990; 22: 1299-302.
178. Umezawa Y, Ozawa A. Optimal time for therapeutic drug monitoring of cyclosporine microemulsion in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2007; 46: 763-6.

179. Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, et al. Comparison of Neoral dose monitoring with cyclosporine trough levels versus 2-hour post-dose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation* 1998;66:1621-25.
180. Jaksch P, Kocher A, Neuhauser, et al. Monitoring of CyA C<sub>2</sub> levels is predictive for AUC in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:87-91.
181. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation: an evolution of effectiveness. *Transplant Proc* 2000;32 (Suppl A):45-50.
182. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation* 1999;68:55-62.
183. Nashan B, Bock A, Bosmans JL, et al. Use of Neoral C<sub>2</sub> monitoring: a European consensus. *Transplant Int* 2005;18:768-71.
184. Lindholm A, Zachariae H, Reitamo S, et al. Is cyclosporine blood concentration monitoring necessary in patients treated for severe chronic plaque form psoriasis? *Transplant Proc* 1990; 22: 1293-5.
185. Hashizume H, Ito T, Yagi H, et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007; 34: 430-4.
186. Tesfaye H, Prusa R, Jedlickova B, Segethova J. Cyclosporine use in miscellaneous clinical settings other than organ transplantations: is there any evidence for target levels? *Ann Transplant* 2008;13:34-40.

187. Ventura E, Bonardet A, Pageaux GP, et al. Calcineurin inhibitor determination in whole blood with the RXL dimension analyzer: a useful tool for immunosuppressive drug monitoring. *Transplant Proc* 2009;41:707-9.
188. Trocoso P, Ortiz AM, Jara A, Vilches S. Abbreviated AUC monitoring of cyclosporine more adequately identified patients at risk for acute rejection during induction of immunosuppressive therapy after kidney transplantation than recommended C2 concentration values. *Transplant Proc* 2009;41:127-30.
189. Puehler T, Goepel L, v Tschirschnitz M, et al. C2 therapeutic drug monitoring of cyclosporine is a safe and feasible method in de novo heart transplant patients. *Transplant Proc* 2007;39:3329-33.
190. Falck P, Asberg A, Guldseth H, et al. Declining intracellular T-lymphocyte concentration of cyclosporine precedes acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;85:179-84.
191. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 315–24.
192. Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 624-33.
193. Aw MM, Brown NW, Itsuka T, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: 383-8.



194. Kaplan B. Mycophenolic acid through level monitoring in solid organ transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: association with clinical outcome. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2355-64.
195. Barbari A, Stephan A, Masri MA, et al. Mycophenolic acid plasma trough level: correlation with clinical outcome. *Exp Clin Transplant* 2005;3:355-60.
196. Mariette V, Güntert W, Gernott S, et al. Evaluation of the EMIT mycophenolic acid assay from Dade Behring. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 638–43.
197. Filler G, Mai I. Limited sampling strategy for mycophenolic area under the curve. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 169-73.
198. Pawinski T, Hale M, Korecka M, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem* 2002; 48: 1497-504.
199. Le Guellec C, Buchler M, Giraudeau B, et al. Simultaneous estimation of cyclosporin and mycophenolic acid areas under the curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 805-11.
200. Brunet M, Martorell J, Oppenheimer F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in stable transplant recipients treated with low doses of mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2000; 13 (suppl 1): S301-5.

201. Ensom MH, Partovi N, Decarie D, et al. Pharmacokinetics and protein binding of mycophenolic acid in stable lung transplant recipients. *Ther Drug Monitor* 2002; 24: 310-4.
202. Takahashi K, Ochiai T, Uchida K, et al. Pilot study of mycophenolate mofetil (RS 61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients. *Transplant Proc* 1995;27:1421-4.
203. Bullingham RE, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS 61443): a short review. *Transplant Proc* 1996;28:925-9.
204. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, et al. Pharmacokinetic basis for the efficient and safe use of low-dose mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus in kidney transplantation. *Clin Chem* 2001; 47: 1241-8.
205. Cattaneo D, Garpari F, Ferrari S, et al. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2001; 15: 401-9.
206. Dösch AO, Ehlermann P, Koch A, et al. A comparison of measured trough levels and abbreviated AUC estimation by limited sampling strategies for monitoring mycophenolic acid exposure in stable heart transplant patients receiving cyclosporine A-containing and cyclosporine A-free immunosuppressive regimens. *Clin Ther* 2006;28:893-905.
207. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M, et al. A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant patients treated with concomitant cyclosporine. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:89-101.

208. Mohammadpour AH, Nazemian F, Abtahi B, et al. Estimation of abbreviated mycophenolic acid area under the concentration-time curve during early posttransplant period by limited sampling strategy. *Transplant Proc* 2008;40:3668-72.
209. Teshima D, Maiguma T, Kaji H, et al. Estimation of the area under de curve for mycophenolic acid in adult renal transplant patients with concomitant tacrolimus using a limited sampling strategy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:159-63.
210. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, et al. Association between mycophenolic acid 12-h through levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3514-20.
211. Izeradjene K, Revillard JP. Apoptosis of superantigen-activated T cells induced by mycophenolate mofetil treatment. *Transplantation* 2001; 71: 118-25.
212. Barten MJ, Van Gelder T, Gummert JF, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after heart transplantation: new mechanisms of action and correlations with histologic severity of graft rejection. *Am J Transplant* 2002; 2: 719-32.
213. Mathieu P, Carrier M, White M, et al. Effect of mycophenolate mofetil in heart transplantation. *Can J Surg.* 2000; 43: 202-6.
214. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-6.

215. Francois M, Büchler M, Halimi JM, et al. Lymphocyte subsets in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2000; 32: 2781-2.
216. Bravo JA, Esteban RJ, Luna JD, et al. Effect of mycophenolate mofetil regimen on peripheral blood lymphocyte subsets in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 1355-9.
217. Penn I. Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 1987; 43: 32-5.
218. Dharnidharka vr, Ho PL, Stablein DM, et al. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 396-9.
219. Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leucocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept. *Clin Exp Immunol* 2007;149:23-30.
220. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl. 67): 11-23.
221. Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporine therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:480-3.